






Status mutacji *IGHV* i wybór terapii pierwszej linii u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

IGHV mutational status and the choice of first-line therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia

Bartosz Puła¹, Krzysztof Jamroziak², Tomasz Wróbel³,
Krzysztof Giannopoulos^{4,5}, Iwona Hus¹

¹Klinika Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

²Klinika Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

³Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

⁴Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁵Klinika Hematologii Centrum Onkologii św. Jana w Lublinie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Puła B, Jamroziak K, Wróbel T, et al. *IGHV* mutational status and the choice of first-line therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Clin Pract.* 2022, vol. 13. DOI: 10.5603/HCP.2022.0003.

Należy cytować wersję pierwotną

Streszczenie

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) to nieuleczalny nowotwór limfoidalny o zróżnicowanym przebiegu klinicznym — od stosunkowo powolnego, charakteryzującego się długim przeżyciem chorych, do bardziej agresywnego, związanego z opornością na leczenie. Wyniki randomizowanych badań klinicznych i długookresowych obserwacji retrospektywnych wykazały, że istotną rolę prognostyczną u chorych na CLL odgrywa stan hipermutacji somatycznej genu kodującego część zmienną łańcucha ciężkiego immunoglobuliny tworzącej receptor komórek B. Zgodnie z aktualnymi międzynarodowymi i polskimi wytycznymi ocena statusu mutacji *IGHV* przed rozpoczęciem leczenia pierwszej linii powinna być obowiązkowa i wraz z oceną defektów szlaku p53 oraz chorób współistniejących wpływać na decyzję o wyborze terapii.

W pracy przedstawiono uzasadnienie oceny statusu mutacji *IGHV* oraz jego prognostyczną rolę u chorych na CLL poddanych leczeniu pierwszego rzutu.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka limfocytowa, ibrutynib, akalabrutynib, idelalizyb, przeciwciała monoklonalne, wenetoklaks, leczenie, gen kodujący część zmienną łańcucha ciężkiego immunoglobuliny

Hematologia — Edukacja 2022; 2, 2: 64–72

Abstract

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is an incurable lymphoid malignancy with a heterogeneous clinical course varying from relatively indolent cases characterized by long survival to more

Adres do korespondencji: Bartosz Puła, Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, e-mail: bpula@ihit.waw.pl

aggressive and treatment-resistant ones. Findings from randomized clinical trials and long-lasting retrospective observations have shown that somatic hypermutation status of the immunoglobulin heavy chain variable gene (IGHV) comprising the B-cell receptor plays a significant prognostic role in patients with CLL. According to the current international and Polish guidelines, assessment of IGHV mutational status should be mandatory at first-line treatment initiation in addition to p53 pathway defects and comorbidities for therapy allocation.

In this review we describe the rationale for IGHV mutational status assessment as well as discuss its prognostic role in patients with CLL in the first-line setting.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, ibrutinib, acalabrutinib, idelalisib, monoclonal antibodies, venetoclax, treatment, immunoglobulin heavy chain variable gene

Hematologia — Edukacja 2022; 2, 2: 64–72

Wprowadzenie

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) jest nieuleczalnym nowotworem limfoidalnym, charakteryzującym się klonalną proliferacją małych limfocytów CD5/CD19-dodatnich [1]. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 72 lata, a roczna częstość występowania skorygowana względem wieku to 3–5 na 100 000 osób [1, 2]. Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęściej rozpoznawaną białaczką w Stanach Zjednoczonych i Europie [1, 2]. Przebieg kliniczny choroby jest bardzo zróżnicowany — od stosunkowo powolnego, charakteryzującego się długim przeżyciem chorych, do bardziej agresywnego, związanego z opornością na leczenie [3]. W ostatniej dekadzie schematy leczenia chorych na CLL opierały się na lekach alkilujących i analogach puryn. Znaczny postęp w ostatnich latach doprowadził jednak do opracowania bardziej wybiórczych i skuteczniejszych opcji terapeutycznych, w tym przeciwciał monoklonalnych anti-CD20 (rytuksymab, obinutuzumab), inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona (BTK, *Bruton tyrosine kinase*) (ibrutinib, akalabrutynib i zanubrutynib), selektywnych inhibitorów kinazy 3-fosfatidyloinozytolu (PI3K, *phosphatidylinositol-3-kinase*) (idelalazyb, duwelazyb, umbralazyb) oraz wenetoklaksu, pierwszego w klasie antagonisty BCL-2 [1, 4].

Pierwszymi zarejestrowanymi lekami, które rozszerzyły możliwości leczenia poza chemioterapię, były przeciwciała anti-CD20 [5, 6]. W wielu badaniach klinicznych i obserwacjach retrospektywnych stwierdzono jednak słabą skuteczność immunochemioterapii opartej na anti-CD20 u pacjentów z defektami szlaku p53, na przykład delecją 17p i/lub mutacją *TP53* [7, 8]. Istotnym przełomem w leczeniu tej podgrupy CLL o agresywnym przebiegu było wprowadzenie ibrutinibu

w monoterapii oraz idelalazybu w skojarzeniu z rytuksymabem, które wykazały niezwykłą skuteczność [9–11]. Kolejny znaczący kamień milowy w rozwoju terapii CLL to wenetoklaks ze względu na jego wysoką skuteczność u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka oraz możliwość ograniczenia czasu terapii w przeciwieństwie do inhibitorów BTK i PI3K [12, 13].

Wraz z rozwojem nowych opcji terapeutycznych dokonano również znacznego postępu w poznaniu biologii CLL, identyfikując nowe czynniki prognostyczne i predykcyjne terapii. Poza klinicznie istotnymi systemami klasyfikacji Raii lub Bineta, stosowanymi w celu stratyfikacji ryzyka od wczesnych lat 80. XX wieku, zwiększyło się znaczenie oceny molekularnych czynników progresji CLL [14–17]. Sekwencjonowanie nowej generacji (NGS, *next-generation sequencing*) umożliwiło zidentyfikowanie kilku powtarzających się mutacji genetycznych, które można pogrupować zależnie od funkcji biologicznej, na przykład odpowiedzi na uszkodzenie DNA i kontroli cyklu komórkowego (*TP53*, *ATM*, *RB1*, *BIRC3*), przekazywania sygnałów przez szlak Notch (*NOTCH1*, *NOTCH2*, *FBXW7*), przekazywania sygnałów przez szlaki związane z zapaleniem (*MYD88*, *DDX3X*, *MAPK1*), przetwarzania RNA (*SF3B1*) oraz przekazywania sygnałów związanych z cytokinami (*NRAS*, *KRAS*, *BRAF*) [15–20]. Dotychczas z powyższej listy w międzynarodowych wytycznych jest uwzględniany jedynie status szlaku p53 (mutacja *TP53*) [1, 21, 22].

Wyniki randomizowanych badań klinicznych i długookresowych obserwacji retrospektywnych wykazały, że istotną rolę prognostyczną i predykcyjną u chorych na CLL odgrywa stan hipermutacji somatycznej (SHM, *somatic hypermutation*) genu kodującego część zmienną łańcucha ciężkiego immunoglobuliny (*IGHV*, *immunoglobulin heavy chain*) tworzącej receptor komórek B (BCR,

B-cell receptor) [1, 21, 22]. Hipermutacja somatyczna jest procesem fizjologicznym zachodzącym w komórkach B podczas ich przechodzenia przez węzły chłonne. Złośliwa transformacja może wystąpić w komórkach B przed lub po SHM genów *IGHV* kodujących region białaczkowego BCR. W związku z tym rozróżnia się dwa typy klonów komórek B w CLL na podstawie różnicy statusu mutacji *IGHV* w porównaniu z sekwencją linii zarodkowej [23]. Chorzy na CLL z obecnością mutacji (M-CLL, *mutated CLL*) wykazują obecność klonu, w którym mutacja obejmuje nie mniej niż 2% genu *IGHV* w porównaniu z referencyjną sekwencją linii zarodkowej, natomiast u chorych na CLL bez mutacji (U-CLL, *unmutated IGHV*) zmiany w zakresie genu *IGHV* dotyczą mniej niż 2% w porównaniu z sekwencją linii zarodkowej [23]. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi, zarówno status mutacji *IGHV*, jak i przypisanie pacjentów do grupy M-CLL i U-CLL ma istotną wartość prognostyczną. Chorzy z grupy U-CLL charakteryzują się krótszą odpowiedzią na klasyczną chemioterapię i immunoterapię opartą na anty-CD20 [7, 24, 25]. Chorzy z grupy U-CLL różnią się również cechami biologicznymi od chorych z grupy M-CLL, wykazując obecność liczniejszych niekorzystnych rokowniczo mutacji i zwiększoną aktywność sygnalizacyjną zachodzącą z udziałem BCR [7, 24, 25].

Status mutacji *IGHV* oznacza się rutynowo na podstawie sekwencjonowania metodą Sanger. Ze względu na znaczenie prognostyczne badanie to należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia pierwszej linii. Status mutacji nie zmienia się z upływem czasu, w przeciwieństwie do obciążenia nieprawidłowym allelem w związku z ewolucją klonalną [26], dlatego też ponowna ocena statusu *IGHV* nie jest konieczna, w przeciwieństwie do delecji 17p lub mutacji *TP53*. Oznaczania statusu mutacji *IGHV* metodą NGS nie wprowadzono, jak dotąd, do rutynowej praktyki klinicznej ze względu na brak standaryzacji i niejednoznaczne wyniki, podejmuje się jednak intensywne wysiłki, aby zastosować tę metodologię w diagnostyce CLL i monitorowaniu odpowiedzi terapeutycznej na podstawie oceny minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) i ewolucji klonalnej. W czasie rozpoznania i we wczesnym stadium choroby pacjenci z grupy U-CLL stanowią 50–60%, jednak liczba ta wzrasta do ponad 80% w przypadku opornych i nawrotowych postaci CLL [26].

Biorąc pod uwagę coraz większe znaczenie oznaczania mutacji *IGHV* i jej rolę prognostyczną w wyborze leczenia CLL, w niniejszym przeglądzie przedstawiono aktualne wyniki badań klinicznych

II i III faz w kontekście statusu mutacji *IGHV* u nieleczonych wcześniej chorych na CLL.

Wyniki terapii u wcześniej nieleczonych chorych

Leczenie pierwszej linii pacjentów z CLL obejmuje różne opcje, począwszy od immunoterapii opartej na przeciwciałach anty-CD20, przez inhibitory BTK i inhibitory PI3K do skojarzenia wenetoklaksu z przeciwciałami anty-CD20. Schematy te stosuje się zgodnie z polskimi i międzynarodowymi wytycznymi, w zależności od wieku pacjenta, kwalifikacji do leczenia fludarabiną i chorób współistniejących [1, 21, 22]. Wyniki poszczególnych terapii u pacjentów z M-CLL i U-CLL przedstawiono w tabeli 1.

Immunochemioterapia

Wyniki niezależnych badań klinicznych, potwierdzone na podstawie metaanaliz, wskazują, że zastosowanie fludarabiny, cyklofosfamid i rytuksymabu (FCR) u pacjentów z grupy M-CLL pozwala na uzyskanie trwałych remisji w przeciwieństwie do pacjentów z grupy U-CLL [7, 27, 43]. W badaniu przeprowadzonym w MD *Anderson Cancer Center* Thompson i wsp. [44] uzyskali trwale remisje u pacjentów z grupy M-CLL, przy nieosiągniętej medianie przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) i z medianą przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) wynoszącą 153,6 miesiąca. Mediany PFS i OS w grupie U-CLL wyniosły odpowiednio 50,4 i 112,8 miesiąca [44]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu CLL8, w którym nie osiągnięto median PFS i OS u pacjentów z grupy M-CLL, natomiast u pacjentów z grupy U-CLL mediana PFS wyniosła 41,9 miesiąca, a mediana OS — 84 miesiące [7]. W badaniu z CLL10 również nie uzyskano mediany PFS u pacjentów z grupy M-CLL po immunochemioterapii FCR w porównaniu z 42,7 miesiąca u pacjentów z grupy U-CLL [32]. Skuteczność schematu FCR u pacjentów z grupy M-CLL potwierdzono ostatnio w badaniu ECOG-1912 służącym porównaniu leczenia skojarzonego ibrutynib–rytuksymab ze schematem FCR [33]. W okresie obserwacji z medianą 33,6 miesiąca odsetki 3-letnich PFS i 3-letnich OS były statystycznie istotnie lepsze u chorych leczonych inhibitorem BTK (odpowiednio 89,4% vs. 72,9% i 98,8% vs. 91,5%). Analiza podgrup nie wykazała jednak statystycznie istotnej różnicy w zakresie odsetka 3-letnich PFS u pacjentów z grupy M-CLL (87,7% w grupie otrzymującej ibrutynib z rytuksymabem vs. 88,0% w grupie otrzymu-

Tabela 1. Badania kliniczne II i III fazy nad leczeniem pierwszej linii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową z uwzględnieniem stanu hipermutacji somatycznej genu kodującego część zmienną łańcucha ciężkiego immunoglobuliny (*IGHV*, *immunoglobulin heavy chain*)

Badanie	Faza	Mediana FU	U-CLL				M-CLL				Piśmiennictwo
			Liczba chorych	ORR	mPFS	mOS	Liczba chorych	ORR	mPFS	mOS	
FCR											
Tam i wsp.	II	153,6	126	NA	50,4	112,8	88	NA	NR	NR	[27, 28]
CLL8	III	70,8	197	91%	41,9	84,0	NA	93%	NR	NR	[8, 29, 30]
Rossi i wsp.	II	70,0	216	NA	48,2	NA	120	NA	NR	NA	[31]
CLL10	III	37,4	155	95%	42,7	NA	196	95%	NR	NA	[32]
ECOG-1912	III	33,6	71	NA	NR	NA	44	NA	NR	NA	[33]
BR											
CLL10	III	36,0	108	95%	33,6	NA	86	97%	55,4	NA	[32]
ALLIANCE 041202	III	38	71	NA	39,0	NR	52	NA	51,0	NR	[34]
G-chlorambucyl											
CLL14	III	52,4	123	63%	26,9	NA	83	85%	54,5	NA	[13, 35]
iLLUMINATE	III	31,3	57	NA	14,6	NA	50	NA	NR	NA	[36]
ELEVATE-TN	III	46,9	116	NA	22,2	NA	61	NA	NR	NA	[37, 38]
GREEN	III	43,7	33	75,8%	26	NR	20	90%	34	NA	[39]
G-wenetoklaks											
CLL14	III	52,4	121	84%	57,3	NA	76	85%	NR	NA	[13, 35]
Ibrutynib											
PCYC-1102	II	35,2	15	87%	NA	NA	16	81%	NA	NA	[40]
RESONATE-2	III	60	42	95%	NR	NR	40	88%	NR	NR	[41]
ALLIANCE 041202	III	38	77	NA	NR	NR	52	NA	NR	NR	[34]
R-ibrutynib											
ECOG-1912	III	33,6	210	NA	NR	NA	70	NA	NR	NA	[33]
ALLIANCE 041202	III	38	70	NA	NR	NR	45	NA	NR	NR	[34]
G-ibrutynib											
iLLUMINATE	III	31,3	66	NA	NR	NA	41	NA	NR	NA	[36]
Akalabrutynib											
ELEVATE-TN	III	46,9	119	NA	NR	NA	60	NA	NR	NA	[37, 38]
G-akalabrutynib											
ELEVATE-TN	III	46,9	103	NA	NR	NA	76	NA	NR	NA	[37, 38]
R-idelalizyb											
101-08	II	36,4	37	97,3%	NR	NR	37	95,7%	NR	NR	[42]

BR — bendamustyna, rytuksymab; FCR — fludarabina, cyklofosamid, rytuksymab; FU (*follow-up*) — obserwacja; G — obinutuzumab; M-CLL (*patients with mutated chronic lymphocytic leukemia*) — chorzy na przewlekłą białaczkę limfocytową z obecnością mutacji *IGHV*; mPFS (*median progression-free survival*) — mediana przeżycia wolnego od progresji; mOS (*median overall survival*) — mediana przeżycia całkowitego; NA (*not available*) — dane niedostępne; NR (*not reached*) — nie osiągnięto; ORR (*overall response rate*) — ogólny odsetek odpowiedzi; R — rytuksymab; U-CLL (*patients with unmutated chronic lymphocytic leukemia*) — chorzy na przewlekłą białaczkę limfocytową bez mutacji *IGHV*

jącej FCR) [33]. W przypadku innych schematów immunochemioterapii u pacjentów z grupy U-CLL również obserwowano gorsze wyniki. W badaniu CLL10 w podgrupie przyjmującej bendamustynę w skojarzeniu z rytuksymabem (BR) nie osiągnięto mediany PFS u pacjentów z grupy M-CLL, natomiast u pacjentów z grupy U-CLL mediana PFS wyniosła 33,6 miesiąca [32]. Poprawę wyników leczenia chorych z grupy M-CLL w porównaniu z U-CLL po zastosowaniu schematu BR odnotowano również w badaniu ALLIANCE 041202 (mediana PFS 51 mies. *vs.* 39 mies.) [34]. Podobną tendencję związaną z gorszymi wynikami w odpowiedzi na immunochemioterapię obinutuzumabem u pacjentów z grupy U-CLL zaobserwowano również w badaniach CLL14, ELEVATE-TN i GREEN (tab. 1) [13, 37–39].

Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona

Inhibitory BTK wykazują wysoką i trwałą aktywność w leczeniu pierwszej linii chorych na CLL zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD20, zwłaszcza u chorych niekwalifikujących się do immunochemioterapii FCR i BR [36, 37, 45, 46]. W związku z tym inhibitory BTK stanowią podstawę leczenia chorych na CLL w gorszym stanie ogólnym, niezależnie od statusu mutacji *IGHV*. Aktywność inhibitorów BTK jest podobna u chorych z grup U-CLL i M-CLL. Zastosowanie ibrutynibu w monoterapii w badaniu RESONATE-2 umożliwiło uzyskanie wysokiego odsetka odpowiedzi u pacjentów z grup U-CLL (95%) i M-CLL (88%), przy czym w żadnej z nich nie uzyskano mediany PFS [41]. Podobnych obserwacji dokonano

w badaniu PCYC-1102, w którym odsetek odpowiedzi u pacjentów z grup U-CLL i z M-CLL był podobny (odpowiednio 87% vs. 81%). Zastosowanie ibrutynibu w skojarzeniu z rytuksymabem (badania ALLIANCE 041202 i ECOG-1912) lub z obinutuzumabem (badanie iLLUMINATE) prowadziło do uzyskania trwałych remisji. W trakcie długotrwałej obserwacji w żadnej z grup nie osiągnięto mediany PFS [33, 34, 36]. Podobnie wysoki odsetek odpowiedzi i trwałe odpowiedzi obserwowano po zastosowaniu akalabrutynibu w badaniu ELEVATE-TN [37, 46]. Zaktualizowane wyniki tego badania wykazały ponadto przewagę akalabrutynibu w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem nad chlorambucylem w skojarzeniu z obinutuzumabem (G-C1b) niezależnie od obecności mutacji *IGHV*. Odsetek 4-letnich PFS po zastosowaniu wymienionych terapii skojarzonych u pacjentów z grupy M-CLL wyniosły odpowiednio 81%, 89% i 62%. U pacjentów z grupy U-CLL odsetek ten był nieco niższy w przypadku akalabrutynibu (77%) i akalabrutynibu w skojarzeniu z obinutuzumabem (86%) oraz statystycznie istotnie niższy w przypadku G-C1b (4%; z medianą PFS 22,2 mies.) [37]. Na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w pierwszej linii leczenia uznano, że inhibitory BTK są leczeniem z wyboru u pacjentów z grupy U-CLL. U chorych w gorszym stanie sprawności preferuje się stosowanie inhibitorów BTK zamiast mniej intensywnej immunochemioterapii (BR oraz chlorambucyl w monoterapii i w skojarzeniu z przeciwciałami anty-CD20), zarówno u chorych z U-CLL, jak i M-CLL, ze względu na statystycznie istotnie lepsze wyniki.

Wenetoklaks

W badaniu CLL14 porównano skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem z wcześniejszą standardową immunochemioterapią G-C1b u chorych na CLL w złym stanie sprawności. Po obserwacji z medianą wynoszącą 28,1 miesiąca odsetek pacjentów z 2-letnim PFS był statystycznie istotnie wyższy w grupie przyjmującej wenetoklaks z obinutuzumabem niż w grupie otrzymującej G-C1b (88,2% vs. 64,1%) [13]. Al-Sawaf i wsp. [35] odnotowali jeszcze większe różnice po okresie obserwacji z medianą wynoszącą 52,4 miesiąca. U chorych otrzymujących wenetoklaks z obinutuzumabem wykazano statystycznie istotną poprawę PFS w porównaniu z leczonymi G-C1b (mediana nieosiągnięta vs. 36,4 mies.) z odsetkiem 4-letnich PFS wynoszącym odpowiednio 74,0% i 35,4% [35]. Analiza wyników leczenia uwzględniają-

ca status mutacji *IGHV* wykazała statystycznie istotne wydłużenie PFS u pacjentów leczonych wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem w porównaniu z pacjentami leczonymi G-C1b w obu grupach. U pacjentów z grupy M-CLL otrzymujących wenetoklaks z obinutuzumabem nie uzyskano mediany PFS, a w grupie przyjmującej G-C1b mediana PFS wyniosła 54,5 miesiąca. U pacjentów z grupy U-CLL mediana PFS wyniosła odpowiednio 57,3 miesiąca i 26,9 miesiąca. W obu grupach PFS było statystycznie istotnie dłuższe u pacjentów z mutacją *IGHV* niż u chorych z niezmutowanym genem *IGHV* [35]. Wyniki tego badania wskazują, że u pacjentów z grup U-CLL i M-CLL z chorobami współistniejącymi należy rozważyć zastosowanie zamiast immunochemioterapii G-C1b.

Wybór leczenia pierwszej linii

Zgodnie z polskimi i międzynarodowymi wytycznymi trzy najważniejsze czynniki, które należy uwzględnić przy wyborze terapii pierwszej linii, obejmują wiek pacjenta i choroby współistniejące, nieprawidłowości szlaku p53 oraz status mutacji *IGHV* [1, 21, 22]. Ocena statusu szlaku p53 i mutacji *IGHV* jest niezwykle istotna, ponieważ pacjentów z delecją 17p, mutacją *TP53* lub niezmutowanym genem *IGHV* (U-CLL) nie należy kwalifikować do immunochemioterapii, ale do terapii inhibitorami BTK lub antagonistą BCL-2. Inhibitory PI3K, ze względu na ich profil toksyczności, zwłaszcza w leczeniu pierwszej linii, należy zarezerwować do sytuacji, w których leczenie inhibitorami BTK i wenetoklaksem nie jest dostępne, a ponadto ograniczyć ich stosowanie raczej do starszych pacjentów ze względu na słabą tolerancję przez chorych na CLL w młodszym wieku [47, 48].

Obserwacje pochodzące z badań klinicznych II i III fazy wskazują, że stosowanie schematu FCR należy ograniczyć do młodych pacjentów (< 65 lat) kwalifikujących się do leczenia fludarabiną, bez aberracji szlaku p53 i ze zmutowanym genem *IGHV*. U tych pacjentów podanie 6 cykli FCR w ograniczonym czasie może pozwolić na uzyskanie długotrwałej remisji, a stosowanie inhibitorów BTK w tej grupie budzi wiele wątpliwości. Zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi schemat BR odgrywa coraz mniejszą rolę, ponieważ uzyskiwane po jego zastosowaniu remisje nie są tak długie jak w przypadku terapii FCR, a wyniki leczenia pierwszej linii u chorych na CLL w złym stanie sprawności są statystycznie istotnie gorsze

niż po zastosowaniu ibrutynibu [34]. W Polsce zastosowanie schematu BR w leczeniu pierwszej linii u chorych po 65. roku życia bez istotnych chorób współistniejących stanowi realną opcję terapeutyczną w sytuacji ograniczonego dostępu do inhibitorów BTK (ibrutynib i akalabrutynib) [22].

U pacjentów z chorobami współistniejącymi, niezależnie od statusu szlaku p53 lub mutacji *IGHV*, preferuje się inhibitory BTK lub wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem zamiast immunochemioterapii ze względu na lepszą tolerancję u starszych pacjentów i skuteczność kliniczną w grupie z CLL wysokiego ryzyka [1, 21, 22]. Długookresowe obserwacje w badaniu CLL14 wskazują, że ograniczone w czasie leczenie wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem jest nieco skuteczniejsze u pacjentów z grupy M-CLL w porównaniu z pacjentami z grupy U-CLL. Podobne, ale nawet wyraźniej widoczne efekty dotyczą aberracji p53, ponieważ pacjenci z defektami szlaku p53 tracą odpowiedź znacznie szybciej niż pacjenci bez delecji 17p lub mutacji *TP53* [35]. Leczenie wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem umożliwia uzyskanie głębokich odpowiedzi z niewykrywalną MRD, jednak bezterminowe stosowanie inhibitorów BTK (ibrutynib i akalabrutynib) i ich stałe oddziaływanie na komórki białaczkowe umożliwiają trwalszą kontrolę choroby [37, 41, 49].

Wydaje się oczywiste, że u pacjentów z grupy U-CLL należy stosować leczenie ukierunkowane molekularnie, jednak dostępne obecnie dane z badań klinicznych nie pozwalają na wskazanie określonego schematu, który powinien być preferowany u wcześniej nieleczonych pacjentów [1, 21, 22].

U większości pacjentów z chorobami współistniejącymi uzasadnione jest stosowanie leków ukierunkowanych molekularnie, ponieważ inhibitory BTK oraz wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem wykazały znaczną aktywność i dobrą tolerancję w porównaniu z dotychczas stosowaną standardową terapią chlorambucylem w skojarzeniu z obinutuzumabem [1, 21, 22]. Leczenie skojarzone wenetoklaksem z obinutuzumabem jest refundowane w Polsce od 2021 roku u pacjentów z CLL z chorobami współistniejącymi.

Biorąc pod uwagę aktualne wytyczne postępowania klinicznego, chorzy na CLL w dobrym stanie sprawności, ale obciążeni niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (aberracje p53 i/lub niezmutowany *IGHV*) nie mają możliwości uzyskania właściwego leczenia, ponieważ inhibitory BTK nie są w Polsce refundowane u nieleczonych pacjentów, a stosowanie wenetoklaksu w ramach programu terapeutycznego Ministerstwa Zdrowia jest ograniczone tylko do pacjentów w złym stanie sprawności. W opublikowanych dotychczas badaniach

Tabela 2. Porównanie zalet i wad nowych leków zarejestrowanych w terapii pierwszej linii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*)

	Ibrutynib	Akalabrutynib	Wenetoklaks	Idelalizyb
Zalety	<ul style="list-style-type: none"> • Trwała remisja w CLL z aberracją p53 • Najdłuższa obserwacja • Jedyne leki porównane z immunochemioterapią (FCR, BR) • Podawany raz/dobę • Skuteczny w cytopenii autoimmunologicznej (AIHA, ITP) 	<ul style="list-style-type: none"> • Trwała remisja w CLL z aberracją p53 • Bardziej selektywny niż ibrutynib, w związku z tym wykazujący mniej toksyczności związanych z działaniem poza celem terapeutycznym (<i>off-target</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia ograniczona czasowo • Wysoki odsetek CR i niewykrywalnej MRD • Może być bezpiecznie stosowany u pacjentów z chorobami kardiologicznymi 	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczny w CLL wysokiego ryzyka
Wady	<ul style="list-style-type: none"> • Bezterminowa terapia • Rzadkie CR i niewykrywalna MRD • Profil toksyczności obejmujący zdarzenia niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego (migotanie przedsionków, nadciśnienie tętnicze) • Ryzyko krwawienia 	<ul style="list-style-type: none"> • Bezterminowa terapia • Rzadkie CR i niewykrywalna MRD • Przeciwwskazany w przypadku stosowania inhibitorów pompy protonowej • Dawkowanie 2 razy/dobę 	<ul style="list-style-type: none"> • Częstsze występowanie TLS, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek • Jednoczesne stosowanie z obinutuzumabem • Utrata odpowiedzi w przypadkach zaburzeń szlaku p53 • Neutropenia • Stosowanie warfaryny w fazie miareczkowania wenetoklaksu przeciwwskazane 	<ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczne podawanie możliwe głównie w populacji osób starszych • Działania niepożądane o podłożu immunologicznym (zwiększenie aktywności aminotransferaz, niezakaźne zapalenie płuc, zapalenie okrężnicy) • Ryzyko zakażeń oportunistycznych

AIHA (*autoimmune hemolytic anemia*) — autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna; BR — bendamustyna, rytuksymab; CR (*complete remission*) — remisja całkowita; FCR — fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab; ITP (*immune thrombocytopenic purpura*) — immunologiczna plamica małopłytkowa; MRD (*minimal residual disease*) — minimalna choroba resztkowa; TLS (*tumor lysis syndrome*) — zespół rozpadu guza

klinicznych (tab. 1) podkreśla się znaczenie inhibitorów BTK i wenetoklaksu u chorych na CLL z cechami wysokiego ryzyka [1, 21, 22].

Nie przeprowadzono bezpośredniego porównania ibrutinibu, akalabrutynibu, zanubrutynibu i wenetoklaksu w badaniu klinicznym z randomizacją. Takie badanie byłoby interesujące z punktu widzenia właściwego doboru leczenia u poszczególnych pacjentów z uwzględnieniem mechanizmów działania i określonego profilu działań niepożądanych poszczególnych leków. Inhibitory BTK charakteryzujące się większą wybiórczością (akalabrutynib i zanubrutynib) zachowują swoją skuteczność z jednoczesnym ograniczeniem występowania działań niepożądanych [37, 50]. W tabeli 2 przedstawiono zalety i wady nowych terapii stosowanych w leczeniu pierwszej linii.

Podsumowanie

Niewielki odsetek odpowiedzi i krótki czas trwania remisji po immunochemioterapii u chorych na CLL wysokiego ryzyka, definiowaną na podstawie obecności delecji/mutacji *TP53* i/lub niezmutowanego genu *IGHV*, uzasadniają konieczność zastosowania w tej grupie chorych innowacyjnych leków o selektywnej aktywności. Dotychczas opublikowane wyniki badań klinicznych wskazują na szczególną przydatność u tych pacjentów inhibitorów BTK i schematów opartych na wenetoklaksie.

Wkład autorów

Wszyscy autorzy przygotowali i zrecenzowali manuskrypt. Wszyscy autorzy przeczytali manuskrypt i zaakceptowali wersję przesłaną do publikacji.

Konflikt interesów

BP pełnił funkcję konsultanta w firmach Abbvie, Roche i Pfizer oraz otrzymał honoraria i fundusze na badania od firm Abbvie, Gilead, Celgene i Janssen; KJ otrzymał fundusze na badania od firm Janssen, Abbvie oraz honoraria od firm Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Bei-Gene, Janssen, Sanofi-Genzyme, Sandoz, Novartis, Takeda, Roche, GSK, Gilead, Pfizer, Teva; TW otrzymał wynagrodzenie jako konsultant oraz fundusze na badania i honoraria od firm Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Bei-Gene, GSK, Gilead, Janssen, Sanofi-Genzyme, Sandoz, Novartis, Roche, Pfizer, Takeda, Teva; KG otrzymał wynagrodzenie jako konsultant oraz fundusze badawcze i honoraria od firm Abbvie,

Amgen, AstraZeneca, Bayer, Bei-Gene, Janssen, Sanofi-Genzyme, Sandoz, Novartis, Takeda, Roche, Karyopharm, GSK, Gilead, TG Therapeutics, Pfizer, Teva; IH była konsultantką firm Roche, Janssen, Abbvie, Bei-Gene, AstraZeneca, Gilead oraz otrzymała honoraria i fundusze na badania od firm Roche, Janssen, Abbvie, Bei-Gene i AstraZeneca.

Finansowanie

Brak.

Piśmiennictwo

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018; 131(25): 2745–2760, doi: [10.1182/blood-2017-09-806398](https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-806398), indexed in Pubmed: [29540348](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29540348/).
2. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, et al. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2004; 13(3): 279–287, doi: [10.1111/j.1365-2354.2004.00489.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2004.00489.x), indexed in Pubmed: [15196232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15196232/).
3. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008; 111(12): 5446–5456, doi: [10.1182/blood-2007-06-093906](https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-093906), indexed in Pubmed: [18216293](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18216293/).
4. Jamroziak K, Puła B, Walewski J. Current treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2017; 18(1): 5, doi: [10.1007/s11864-017-0448-2](https://doi.org/10.1007/s11864-017-0448-2), indexed in Pubmed: [28185174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28185174/).
5. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Hx-CD20-406 Study Investigators. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010; 28(10): 1749–1755, doi: [10.1200/JCO.2009.25.3187](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.3187), indexed in Pubmed: [20194866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20194866/).
6. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014; 370(12): 1101–1110, doi: [10.1056/NEJMoa1313984](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313984), indexed in Pubmed: [24401022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24401022/).
7. 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(2): 208–215, doi: [10.1182/blood-2015-06-651125](https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-651125), indexed in Pubmed: [26486789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26486789/).
8. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. International Group of Investigators, German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010; 376(9747): 1164–1174, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)61381-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61381-5), indexed in Pubmed: [20888994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20888994/).
9. Puła B, Iskierka-Jazdzewska E, Długosz-Danecka M, et al. Long-term efficacy of ibrutinib in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of the Polish Adult Leukemia Study Group Observational Study. *Anticancer Res*. 2020; 40(7): 4059–4066, doi: [10.21873/anticancer.14403](https://doi.org/10.21873/anticancer.14403).

10. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. *Blood*. 2019; 133(19): 2031–2042, doi: [10.1182/blood-2018-08-870238](https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-870238), indexed in Pubmed: 30842083.
11. Sharman JP, Coutre SE, Furman RR, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013; 369(1): 32–42, doi: [10.1056/NEJMoa1215637](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215637), indexed in Pubmed: 23782158.
12. 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(4): 269–277, doi: [10.1200/JCO.18.01580](https://doi.org/10.1200/JCO.18.01580), indexed in Pubmed: 30523712.
13. 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(23): 2225–2236, doi: [10.1056/NEJMoa1815281](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1815281), indexed in Pubmed: 31166681.
14. Wang L, Lawrence MS, Wan Y, et al. SF3B1 and other novel cancer genes in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2011; 365(26): 2497–2506, doi: [10.1056/NEJMoa1109016](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109016), indexed in Pubmed: 22150006.
15. Quesada V, Conde L, Villamor N, et al. Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Genet*. 2011; 44(1): 47–52, doi: [10.1038/ng.1032](https://doi.org/10.1038/ng.1032), indexed in Pubmed: 22158541.
16. Puente XS, Pinyol M, Quesada V, et al. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature*. 2011; 475(7354): 101–105, doi: [10.1038/nature10113](https://doi.org/10.1038/nature10113), indexed in Pubmed: 21642962.
17. Rossi D, Rasi S, Fabbri G, et al. Mutations of NOTCH1 are an independent predictor of survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2012; 119(2): 521–529, doi: [10.1182/blood-2011-09-379966](https://doi.org/10.1182/blood-2011-09-379966).
18. Balatti V, Bottoni A, Palamarchuk A, et al. NOTCH1 mutations in CLL associated with trisomy 12. *Blood*. 2012; 119(2): 329–331, doi: [10.1182/blood-2011-10-386144](https://doi.org/10.1182/blood-2011-10-386144), indexed in Pubmed: 22086416.
19. Landau DA, Carter SL, Stojanov P, et al. Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Cell*. 2013; 152(4): 714–726, doi: [10.1016/j.cell.2013.01.019](https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.01.019), indexed in Pubmed: 23415222.
20. Landau DA, Tausch E, Taylor-Weiner AN, et al. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. *Nature*. 2015; 526(7574): 525–530, doi: [10.1038/nature15395](https://doi.org/10.1038/nature15395), indexed in Pubmed: 26466571.
21. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021; 32(1): 23–33, doi: [10.1016/j.annonc.2020.09.019](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019), indexed in Pubmed: 33091559.
22. Hus I, Giannopoulos K, Jamrozik K, et al. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2021. *Acta Haematol Pol*. 2021; 52(5): 455–482, doi: [10.5603/ahp.a2021.0087](https://doi.org/10.5603/ahp.a2021.0087).
23. Ghia P, Stamatopoulos K, Belessi C, et al. European Research Initiative on CLL. ERIC recommendations on IGHV gene mutational status analysis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2007; 21(1): 1–3, doi: [10.1038/sj.leu.2404457](https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404457), indexed in Pubmed: 17167526.
24. Lin KI, Tam CS, Keating MJ, et al. Relevance of the immunoglobulin VH somatic mutation status in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) or related chemoimmunotherapy regimens. *Blood*. 2009; 113(14): 3168–3171, doi: [10.1182/blood-2008-10-184853](https://doi.org/10.1182/blood-2008-10-184853), indexed in Pubmed: 19050308.
25. Oscier DG, Gardiner AC, Mould SJ, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in CLL: clinical stage, IGHV gene mutational status, and loss or mutation of the p53 gene are independent prognostic factors. *Blood*. 2002; 100(4): 1177–1184, indexed in Pubmed: 12149195.
26. Rosenquist R, Ghia P, Hadzidimitriou A, et al. Immunoglobulin gene sequence analysis in chronic lymphocytic leukemia: updated ERIC recommendations. *Leukemia*. 2017; 31(7): 1477–1481, doi: [10.1038/leu.2017.125](https://doi.org/10.1038/leu.2017.125), indexed in Pubmed: 28439111.
27. 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(3): 303–309, doi: [10.1182/blood-2015-09-667675](https://doi.org/10.1182/blood-2015-09-667675), indexed in Pubmed: 26492934.
28. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008; 112(4): 975–980, doi: [10.1182/blood-2008-02-140582](https://doi.org/10.1182/blood-2008-02-140582), indexed in Pubmed: 18411418.
29. Fink AM, Böttcher S, Ritgen M, et al. Prediction of poor outcome in CLL patients following first-line treatment with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab. *Leukemia*. 2013; 27(9): 1949–1952, doi: [10.1038/leu.2013.190](https://doi.org/10.1038/leu.2013.190), indexed in Pubmed: 23787395.
30. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood*. 2014; 123(21): 3247–3254, doi: [10.1182/blood-2014-01-546150](https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-546150), indexed in Pubmed: 24652989.
31. Rossi D, Terzi-di-Bergamo L, De Paoli L, et al. Molecular prediction of durable remission after first-line fludarabine-cyclophosphamide-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2015; 126(16): 1921–1924, doi: [10.1182/blood-2015-05-647925](https://doi.org/10.1182/blood-2015-05-647925), indexed in Pubmed: 26276669.
32. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. international group of investigators, German CLL Study Group (GCLLSG). 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(7): 928–942, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30051-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30051-1), indexed in Pubmed: 27216274.
33. Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA, et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2019; 381(5): 432–443, doi: [10.1056/NEJMoa1817073](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817073), indexed in Pubmed: 31365801.
34. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018; 379(26): 2517–2528, doi: [10.1056/NEJMoa1812836](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812836), indexed in Pubmed: 30501481.
35. Al-Sawaf O, Zhang C, Lu T, et al. Minimal residual disease dynamics after venetoclax-obinutuzumab treatment: extended off-treatment follow-up from the randomized CLL14 study. *J Clin Oncol*. 2021; 39(36): 4049–4060, doi: [10.1200/JCO.21.01181](https://doi.org/10.1200/JCO.21.01181), indexed in Pubmed: 34709929.
36. 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(1):

- 43–56, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30788-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30788-5), indexed in Pubmed: [30522969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30522969/).
37. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2022; 36(4): 1171–1175, doi: [10.1038/s41375-021-01485-x](https://doi.org/10.1038/s41375-021-01485-x), indexed in Pubmed: [34974526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34974526/).
 38. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020; 395(10232): 1278–1291, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30262-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30262-2), indexed in Pubmed: [32305093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32305093/).
 39. Stilgenbauer S, Bosch F, Ilhan O, 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(10): e475–e486, doi: [10.1016/S2352-3026\(17\)30171-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30171-0), indexed in Pubmed: [28916311](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28916311/).
 40. 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(16): 2497–2506, doi: [10.1182/blood-2014-10-606038](https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-606038), indexed in Pubmed: [25700432](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25700432/).
 41. Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia*. 2020; 34(3): 787–798, doi: [10.1038/s41375-019-0602-x](https://doi.org/10.1038/s41375-019-0602-x), indexed in Pubmed: [31628428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31628428/).
 42. O'Brien SM, Lamanna N, Kipps TJ, et al. A phase 2 study of idelalisib plus rituximab in treatment-naïve older patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2015; 126(25): 2686–2694, doi: [10.1182/blood-2015-03-630947](https://doi.org/10.1182/blood-2015-03-630947), indexed in Pubmed: [26472751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26472751/).
 43. Chai-Adisaksopha C, Brown JR. FCR achieves long-term durable remissions in patients with -mutated CLL. *Blood*. 2017; 130(21): 2278–2282, doi: [10.1182/blood-2017-07-731588](https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-731588), indexed in Pubmed: [29025740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29025740/).
 44. Thompson PA, Stingo F, Keating MJ, et al. Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia treated with first-line idelalisib plus rituximab after cessation of treatment for toxicity. *Cancer*. 2016; 122(16): 2505–2511, doi: [10.1002/cncr.30069](https://doi.org/10.1002/cncr.30069), indexed in Pubmed: [27182988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27182988/).
 45. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. RESONATE-2 Investigators. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2015; 373(25): 2425–2437, doi: [10.1056/NEJMoa1509388](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509388), indexed in Pubmed: [26639149](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26639149/).
 46. Ghia P, Dlugosz-Danecka M, Scarfò L, et al. Acalabrutinib: a highly selective, potent Bruton tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2021; 62(5): 1066–1076, doi: [10.1080/10428194.2020.1864352](https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1864352), indexed in Pubmed: [33427570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33427570/).
 47. Lampson BL, Kasar SN, Matos TR, et al. Idelalisib given front-line for treatment of chronic lymphocytic leukemia causes frequent immune-mediated hepatotoxicity. *Blood*. 2016; 128(2): 195–203, doi: [10.1182/blood-2016-03-707133](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-707133), indexed in Pubmed: [27247136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27247136/).
 48. Hus I, Puła B, Robak T. PI3K Inhibitors for the treatment of chronic lymphocytic leukemia: current status and future perspectives. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(6), doi: [10.3390/cancers14061571](https://doi.org/10.3390/cancers14061571), indexed in Pubmed: [35326722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35326722/).
 49. Puła B, Jamrozik K. Rola wenetoklaksu w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. *Hematologia*. 2017; 8(1): 20–32, doi: [10.5603/hem.2017.0003](https://doi.org/10.5603/hem.2017.0003).
 50. Robak T, Witkowska M, Smolewski P. The role of Bruton's kinase inhibitors in chronic lymphocytic leukemia: current status and future directions. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(3), doi: [10.3390/cancers14030771](https://doi.org/10.3390/cancers14030771), indexed in Pubmed: [35159041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35159041/).