

Bezpieczeństwo i skuteczność protokołu wenetoklaks–rytuksymab u chorej na przewlekłą białaczkę limfocytową leczonej uprzednio inhibitorem BTK

Safety and efficacy of venetoclax–rituximab protocol after BTK inhibitor treatment in a patient with chronic lymphocytic leukemia

Joanna Ewa Drozd-Sokołowska^{ID}, Grzegorz Władysław Basak^{ID}

Klinika Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Wenetoklaks, będący inhibitorem BCL2, stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem jest skuteczny w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL), zarówno z *del(17p)* i/lub mutacją TP53, jak i bez tych nieprawidłowości. W artykule zaprezentowano przypadek 50-letniej chorej, u której w wieku 34 lat rozpoznano CLL i którą z tego powodu leczono wieloma liniami chemioimmunoterapii, w tym zawierającymi fludarabinę. W ostatnim okresie chora otrzymywała inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona — ibrutynib. Po 52 miesiącach odpowiedzi na ibrutynib u chorej doszło do progresji choroby z obecnością objawów ogólnych i z ewolucją klonalną pod postacią nowej *del(17p)*. Chorą zakwalifikowano do leczenia wenetoklaksem, stosowanym przez 2 lata od 1. dnia 1. cyklu w dawce 400 mg/dobę, po wcześniejszym 5-tygodniowym stopniowym zwiększaniu dawki, w skojarzeniu z rytuksymabem, stosowanym przez pierwsze 6 miesięcy leczenia.

Pierwsze miareczkowanie wenetoklaksu przerwano przy dawce 50 mg/dobę ze względu na gorączkę i neutropenię 3. stopnia. Po wykluczeniu transformacji Richtera i potencjalnych zakażeń w trakcie kolejnego miareczkowania wenetoklaksu stosowano krótkodziałający czynnik wzrostu granulocytów (G-CSF) i leki przeciwożarączkowe. Bez powikłań klinicznych osiągnięto dawkę docelową i rozpoczęto leczenie rytuksymabem. W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano ustąpienie limfadenopatii i objawów ogólnych oraz istotną poprawę parametrów morfologii krwi obwodowej. Chora kontynuuje leczenie.

Podsumowując, zastosowanie protokołu wenetoklaks–rytuksymab jest skuteczne, również u chorych po wielu liniach leczenia i u chorych z *del(17p)*. Odpowiedź na leczenie jest szybka, niemniej w pierwszym okresie leczenia mogą występować działania niepożądane, takie jak neutropenia. Zasadne może być równoczesne stosowanie G-CSF w celu umożliwienia szybkiego osiągnięcia dawki docelowej wenetoklaksu.

Słowa kluczowe: wenetoklaks, rytuksymab, przewlekła białaczka limfocytowa, *del(17p)*, ibrutynib

Hematologia 2020; 11, 3: 183–187

Adres do korespondencji: Joanna Drozd-Sokołowska, Klinika Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa, tel. +48 22 599 28 18, faks +48 22 599 14 18, e-mail: joanna.drozd-sokolowska@wum.edu.pl

Abstract

Venetoclax, a BCL-2 inhibitor, in combination with rituximab, is effective in the treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL), both with and without del(17p) or TP53 mutation. In the manuscript, we present a case of a 50-year-old woman who was diagnosed with CLL at the age of 34 years. She had been receiving many different protocols of chemoimmunotherapy, including fludarabine. Recently, she had been treated with Bruton's tyrosine kinase inhibitor — ibrutinib. After 52 months of response to ibrutinib she developed progression of CLL with accompanying general symptoms and clonal evolution — a new del(17p). The patient was qualified to receive venetoclax for 2 years continuously counted from day 1 cycle 1 at a dose of 400 mg, after previous 5-week gradual dose increase, and rituximab for the first 6 months of treatment.

The first dose ramp-up of venetoclax was interrupted at a dose of 50 mg per day because of fever and grade 3 neutropenia. After Richter transformation and infection had been excluded, the second ramp-up of venetoclax was conducted along with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and antipyretics. This time the target dose of venetoclax was achieved without complications and rituximab was initiated. As a result of treatment, lymphadenopathy and general symptoms resolved and complete blood count parameters improved significantly. The patient continues the therapy.

To conclude, the combination venetoclax-rituximab is effective, also in heavily pretreated patients, and patients with del(17p). Response to treatment is rapid. Adverse events may occur, especially during the early phase of treatment, e.g. neutropenia. It may be necessary to administer concurrently G-CSF in order to achieve target dose of venetoclax on schedule.

Key words: venetoclax, rituximab, chronic lymphocytic leukemia, del(17p), ibrutinib

Hematologia 2020; 11, 3: 183–187

Wprowadzenie

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) to najczęstsza białaczka u osób dorosłych w krajach Europy Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych [1]. Jest chorobą nieuleczalną z użyciem konwencjonalnej chemoimmunoterapii i charakteryzuje się nawrotowym charakterem. W ciągu ostatnich 30 lat obserwuje się jednak istotną poprawę wyników leczenia CLL. Zastosowanie protokołów chemoimmunoterapii, takich jak FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) czy chlorambucyl z obinutuzumabem, pozwoliło na uzyskanie wydłużenia przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) [2, 3]. Warto jednak pamiętać, że stosowanie chemoimmunoterapii wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań infekcyjnych, mielosupresji i trwałego uszkodzenia szpiku.

Wprowadzone ostatnio nowe leki, tj. inhibitory receptora komórek B (BCR, *B-cell receptor*), w tym inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona (BTK, *Bruton's tyrosine kinase*), takie jak ibrutinib i niedostępny w Polsce akalabrutynib, i inhibitory BCL2, takie jak wenetoklaks, w porównaniu z chemoimmunoterapią pozwalają one na dalsze wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*), zarówno u chorych

wcześniej nieleczonych, jak i u chorych na nawrotową/oporną CLL. Ich wprowadzenie ma szczególne znaczenie dla chorych wcześniej leczonych, u których stosowane na wcześniejszych etapach leczenia leki, wykorzystujące mechanizm uszkodzenia DNA, mogą doprowadzić do pojawienia się, a następnie nagromadzenia niekorzystnych zmian genetycznych, w tym del(17p) i mutacji TP53, a w konsekwencji — oporności na klasyczną chemioterapię [4].

Wenetoklaks, będący inhibitorem BCL2, jest wysoce aktywny w indukowaniu apoptozy komórek CLL niezależnej od TP53. Początkowo był zarejestrowany tylko do leczenia chorych na nawrotową/oporną CLL z del(17p) [5–8], następnie wskazania do jego stosowania rozszerzono o grupę chorych na oporną/nawrotową CLL z del(17p)/mutacją TP53 lub bez niej [9], a ostatnio również na chorych na CLL, którzy dotychczas nie otrzymywali leczenia [10]. W odróżnieniu od klasycznej chemoimmunoterapii zastosowanie wenetoklaksu pozwala na skuteczną eliminację klonu CLL i w konsekwencji uzyskanie głębokiej odpowiedzi, również na poziomie molekularnym [9, 10].

W artykule przedstawiono przypadek pacjentki chorej na CLL z del(17p) po niepowodzeniu leczenia inhibitorem BTK, u której zastosowanie

leczenia skojarzonego wenetoklaksem i rytuksymabem pozwoliło na szybkie uzyskanie odpowiedzi.

U chorej na nawrotową CLL po niepowodzeniu leczenia ibrutinibem zastosowano leczenie skojarzone wenetoklaksem z rytuksymabem. W tym protokole dawka wenetoklaksu jest stopniowo zwiększana („miareczkowana”) w ciągu 5 tygodni, począwszy od 20 mg, poprzez 50 mg, 100 mg i 200 mg, aż do 400 mg/dobę. Rytuksymab jest włączany po zakończeniu okresu miareczkowania wenetoklaksu. W pierwszym cyklu rytuksymab podaje się w dawce 375 mg/m², zaś w kolejnych cyklach (2.–6.) w dawce 500 mg/m². Cykle trwają 28 dni. Wenetoklaks w dawce 400 mg jest stosowany przez 2 lata, licząc od 1. dnia pierwszego cyklu, tj. po zakończonym okresie miareczkowania, jak to zaproponowali Seymour i wsp. [9].

Toksyczność leczenia oceniano według kryteriów CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) v 5.0 [11], natomiast odpowiedź na leczenie według kryteriów iwCLL (*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*) [12].

Pacjentka wyraziła zgodę na publikację niniejszego opisu przypadku.

Opis przypadku

Przewlekłą białaczkę limfocytową w stopniu 2. według Raia rozpoznano u pacjentki w wieku 34 lat. Z tego powodu była leczona zgodnie z różnymi protokołami chemioterapii i chemioimmunoterapii, w tym CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), FCR z leczeniem podtrzymującym ofatumumabem, BR (bendamustyna, rytuksymab). Z powodu niezadowolającej odpowiedzi na leczenie BR chora w wieku 45 lat rozpoczęła leczenie ibrutinibem. Leczenie to pozwoliło na uzyskanie remisji częściowej (PR, *partial remission*), która utrzymywała się przez 52 miesiące. W związku z narastającą powoli limfocytozą, pojawieniem się limfadenopatii pachowej i ewolucji klonalnej pod postacią nowej delecji krótkiego ramienia chromosomu 17 podjęto decyzję o zmianie stosowanej terapii na leczenie oparte na wenetoklaksie. Podawanie ibrutinibu kontynuowano do dnia poprzedzającego planowane włączenie wenetoklaksu. Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami stosowano profilaktykę zespołu rozpadu nowotworu (TLS, *tumor lysis syndrome*), tj. nawadnianie chorej i podawanie allopurinolu [13]. Kilkanaście godzin przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem u chorej wystąpiła gorączka powyżej 39°C. W pobranych posiewach krwi i moczu nie uzyskano

wzrostu drobnoustrojów, a wyniki badań w kierunku reaktywacji zakażeń wirusowych również były negatywne. Gorączka miała charakter niestały i okresowo się pojawiała w kolejnych dniach, istotnie upośledzając funkcjonowanie chorej. Ze względu na okres okołoswiąteczny leczenie wenetoklaksem rozpoczęto ostatecznie 3 tygodnie później. W tym czasie chora nie gorączkowała. Bez powikłań udało się podać jedynie 4 dawki leku po 20 mg, po czym u chorej ponownie wystąpiła gorączka. W morfologii krwi obwodowej stwierdzano wówczas neutropenię 3. stopnia według CTCAE. Leczenie przerwano do czasu ustąpienia neutropenii, po czym ponownie rozpoczęto stosowanie wenetoklaksu. Jednak przy dawce 50 mg/dobę chora ponownie zagorączkowała i w morfologii ponownie pojawiła się neutropenia 3. stopnia. Włączono krótkodziałający czynnik wzrostu granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) i przerwano leczenie wenetoklaksem. W celu wykluczenia transformacji CLL do zespołu Richtera wykonano badanie metodą pozytonowej tomografii emisyjnej/tomografii komputerowej (PET/CT, *positron emission tomography/computed tomography*) i badanie histopatologiczne węzła chłonnego. W badaniu PET/CT stwierdzono masywną progresję węzłową. Węzły chłonne cechował wysoki standaryzowany współczynnik gromadzenia znacznika (SUV, *standardized uptake value*), nie zaobserwowano jednak wyróżniającej się grupy węzłowej. W badaniu histopatologicznym węzła chłonnego stwierdzono nacieki chłoniaka zbudowanego ze średniej wielkości komórek o immunofenotypie CLL/chłoniaka z małych limfocytów B (CLL/SLL [*small lymphocytic lymphoma*]). Nie wykazano cech transformacji w klasyczny zespół Richtera. Zważywszy na liczne negatywne wyniki badań mikrobiologicznych i progresję CLL, uznano, że gorączka była objawem ogólnym. Podjęto decyzję o ponownym rozpoczęciu leczenia wenetoklaksem, tym razem w skojarzeniu z G-CSF i lekami przeciwgorączkowymi. Bez powikłań udało się zwiększyć dawkę wenetoklaksu do 400 mg/dobę. W związku z pandemią COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) w ostatnich dniach miareczkowania wenetoklaksu chora przez krótki czas była zmuszona przyjmować lek co 2. dzień. Z tego samego powodu pierwszy cykl rozpoczęto z 9-dniowym opóźnieniem, ale kolejne podawano już o czasie. Stopniowo zmniejszano dawkę G-CSF. W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano ustąpienie gorączki oraz całkowite ustąpienie limfadenopatii. W momencie powstawania niniejszego opracowania limfocytoza pozostaje prawidłowa, ustąpiła niedokrwistość. Stwierdza się jedynie

niewielką małopłytkowość rzędu $120 \times 10^9/l$, która występuje u chorej od lat. Pacjentka jest w bardzo dobrym stanie ogólnym, powróciła do swojej wcześniejszej aktywności. Problemem pozostaje tylko wypadanie włosów (1. stopnia wg CTCAE).

Dyskusja

Przedstawiony przypadek ukazuje skuteczność i bezpieczeństwo skojarzonego leczenia zgodnie z protokołem wenetoklaks–rytuksymab. Protokół ten stosowano u pacjentki, u której w trakcie leczenia ibrutynibem doszło do ewolucji klonalnej pod postacią utraty krótkiego ramienia chromosomu 17. Del(17p) jest uznanym złym czynnikiem prognostycznym, podobnie jak mutacja *TP53* [14, 15]. Stosowanie u chorych z tymi nieprawidłowościami genetycznymi klasycznej chemioimmunoterapii, zarówno w pierwszej, jak i w kolejnych liniach leczenia, wiąże się z niskim odsetkiem uzyskiwanych odpowiedzi i krótkim czasem przeżycia [2, 16, 17]. W tej sytuacji zastosowanie znajdujących nowe cząsteczki. U opisywanej pacjentki del(17p) pojawiła się w trakcie leczenia inhibitorem BTK, dlatego najlepszą opcją (i jedyną refundowaną) było zastosowanie wenetoklaksu — albo w monoterapii, albo w leczeniu skojarzonym. Zastosowanie inhibitora kinazy fosfatydoinozytolu 3 (PI3K, *phosphatidylinositol-3 kinase*), zaliczanego podobnie jak ibrutynib do inhibitorów BCR, wiązałoby się z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi, a ponadto leki z tej grupy nie są dostępne.

W warunkach polskich dostępność do wenetoklaksu jest warunkowana zapisami programu lekowego. Pacjentka spełniała kryteria włączenia zarówno do monoterapii wenetoklaksem po niepowodzeniu leczenia inhibitorem BCR [6–8, 18], jak i do leczenia skojarzonego z rytuksymabem zgodnie z protokołem badania MURANO (*A Study to Evaluate the Benefit of Venetoclax Plus Rituximab Compared With Bendamustine Plus Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia [CLL]*) [9]. Jednoroczny PFS w badaniu Jones i wsp. [6] wyniósł 80%, 2-letni w badaniu MURANO — 81,5% u chorych z del(17p). Należy jednak podkreślić, że nie ma obecnie żadnych badań, w których porównywano by bezpośrednio te dwie strategie postępowania i uzyskano informacje, która z nich jest lepsza.

U pacjentki wybrano ostatecznie leczenie skojarzone rytuksymabem z wenetoklaksem. Warto zwrócić uwagę, że zastosowanie tego protokołu, przez ograniczony czas, jest korzystne z kilku powodów. Po pierwsze, mimo ograniczonego czasu

stosowania pozwala na uzyskanie głębokiej odpowiedzi. Po drugie, pacjent po zakończonym leczeniu może wrócić do normalnej aktywności, w związku z czym poprawia się komfort jego funkcjonowania. Po trzecie, dzięki skróceniu czasu ekspozycji na lek ograniczane jest także niebezpieczeństwo wystąpienia działań niepożądanych związanym ze stosowaniem leku.

Wierda i Tambaro [19] zwracają uwagę na możliwość wyboru opcji pośredniej, która nie jest dostępna w obecnych warunkach finansowania leczenia. Sugerują oni, że u chorych z del(17p), po wielu liniach leczenia, w tym genotoksycznych, szczególnie w przypadku wykrywalnej minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) po zakończonym 24-miesięcznym leczeniu, być może korzystniejsze byłoby kontynuowanie leczenia wenetoklaksem *à la longue* po wcześniejszym leczeniu skojarzonym wenetoklaksem z rytuksymabem.

Prezentowany przypadek zwraca ponadto uwagę na kilka problemów, z którymi można się spotkać w początkowym okresie leczenia. Niezmiernie ważne jest, żeby pamiętać, że u chorych leczonych wenetoklaksem kluczowym pozostaje jak najszybsze osiągnięcie dawki docelowej. W okresie miareczkowania dawki pacjent wymaga intensywnego nadzoru — zarówno pod kątem TLS, jak i innych potencjalnych powikłań. O ile przestrzega się zaleceń dotyczących profilaktyki TLS i właściwego miareczkowania dawki, o tyle ryzyko wystąpienia klinicznie istotnego TLS jest bardzo niskie. Taki przebieg leczenia dotyczył opisywanej pacjentki, u której nie obserwowano TLS. Wystąpiły u niej natomiast objawy ogólne, które pojawiły się równocześnie z planowanym rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem i które zaburzyły pierwszy proces miareczkowania. Po wykluczeniu transformacji Richtera głównym problemem była neutropenia, która wymagała stosowania G-CSF, w tym przypadku krótkodziałającego. Regularne stosowanie G-CSF pozwoliło na utrzymanie liczby neutrofilów powyżej $1 \times 10^9/l$, dzięki czemu nie było konieczne przerywanie terapii związanej z działaniem mielosupresyjnym wenetoklaksu. Ciekawą alternatywą wydaje się stosowanie długodziałającego pegylowanego G-CSF [19].

Warto zwrócić uwagę na jeszcze jeden aspekt leczenia wenetoklaksem u opisywanej pacjentki. Do progresji CLL doszło u niej w trakcie leczenia inhibitorem BTK. Z przyczyn administracyjnych w okresie miareczkowania wenetoklaksu nie stosowano u niej ibrutynibu. Być może, gdyby możliwe było w takich sytuacjach utrzymanie

leczenia ibrutinibem, częstość i nasilenie działań niepożądanych, w tym TLS, ale również powikłań hematologicznych, byłyby mniejsze.

Podsumowanie

Leczenie skojarzone według protokołu wenetoklaks–rytuksymab jest wysoce skuteczne, również u chorych po wielu wcześniejszych liniach leczenia, w tym inhibitorami BTK. Należy dążyć do jak najszybszego osiągnięcia dawki docelowej leku, mimo że szczególnie w pierwszym okresie leczenia wenetoklaksem mogą wystąpić działania niepożądane.

Podziękowania

Dziękujemy Pacjentce za możliwość opisanie tego przypadku.

Konflikt interesów

Joanna Ewa Drozd-Sokołowska: wykłady sponsorowane przez formy Abbvie i Roche, stypendia konferencyjne od firmy Roche. Grzegorz Basak: brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol.* 2019; 94(11): 1266–1287, doi: [10.1002/ajh.25595](https://doi.org/10.1002/ajh.25595), indexed in Pubmed: [31364186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31364186/).
2. 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/).
3. 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/).
4. Campo E, Cymbalista F, Ghia P, et al. aberrations in chronic lymphocytic leukemia: an overview of the clinical implications of improved diagnostics. *Haematologica.* 2018; 103(12): 1956–1968, doi: [10.3324/haematol.2018.187583](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.187583), indexed in Pubmed: [30442727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30442727/).
5. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2016; 374(4): 311–322, doi: [10.1056/NEJMoa1513257](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1513257), indexed in Pubmed: [26639348](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26639348/).
6. 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(1): 65–75, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30909-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30909-9), indexed in Pubmed: [29246803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29246803/).
7. Coutre S, Choi M, Furman RR, 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(1): 65–75, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30909-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30909-9), indexed in Pubmed: [29246803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29246803/).
8. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016; 17(6): 768–778, doi: [10.1016/s1470-2045\(16\)30019-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30019-5).
9. Seymour JF, Kipps T, Eichhorst B, et al. Venetoclax–rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2018; 378(12): 1107–1120, doi: [10.1056/nejmoa1713976](https://doi.org/10.1056/nejmoa1713976), indexed in Pubmed: [29562156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562156/).
10. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31166681/).
11. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 2017. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf (Oktober 12, 2020).
12. 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/).
13. Davids MS. Targeting BCL-2 in B-cell lymphomas. *Blood.* 2017; 130(9): 1081–1088, doi: [10.1182/blood-2017-04-737338](https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-737338), indexed in Pubmed: [28724540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28724540/).
14. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000; 343(26): 1910–1916, doi: [10.1056/NEJM200012283432602](https://doi.org/10.1056/NEJM200012283432602), indexed in Pubmed: [11136261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11136261/).
15. Zenz T, Kröber A, Scherer K, et al. Monoallelic TP53 inactivation is associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia: results from a detailed genetic characterization with long-term follow-up. *Blood.* 2008; 112(8): 3322–3329, doi: [10.1182/blood-2008-04-154070](https://doi.org/10.1182/blood-2008-04-154070), indexed in Pubmed: [18689542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18689542/).
16. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol.* 2012; 30(26): 3209–3216, doi: [10.1200/JCO.2011.39.2688](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.2688), indexed in Pubmed: [22869884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22869884/).
17. Maurer C, Pflug N, Bahlo J, et al. German CLL Study Group. 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(26): 3559–3566, doi: [10.1200/JCO.2010.33.8061](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.8061), indexed in Pubmed: [21844497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21844497/).
18. 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(19): 1973–1980, doi: [10.1200/JCO.2017.76.6840](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.6840), indexed in Pubmed: [29715056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29715056/).
19. Wierda WG, Tambaro FP. How I manage CLL with venetoclax-based treatments. *Blood.* 2020; 135(17): 1421–1427, doi: [10.1182/blood.2019002841](https://doi.org/10.1182/blood.2019002841), indexed in Pubmed: [32076705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32076705/).