


Wenetoklaks w monoterapii przewlekłej białaczki limfocytowej przed powtórным przeszczepieniem allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych

Venetoclax monotherapy before second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia

Bartosz Puła¹ , Joanna Mańko², Monika Pępek^{3, 4}, Tomasz Stokłosa³, Kazimierz Hałaburda², Ewa Lech-Marańda^{1, 5}, Iwona Hus¹

¹Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

²Klinika Transplantacji Komórek Krwiotwórczych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

³Zakład Immunologii Centrum Biostruktury Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie

⁴Studium Medycyny Molekularnej w Warszawie

⁵Klinika Hematologii Centrum Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Streszczenie

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) jest najczęściej diagnozowaną białaczką w populacji osób dorosłych. Przebieg kliniczny CLL jest heterogeny, a jedyną metodą pozwalającą na całkowite wyleczenie jest przeszczepienie allogenicznym krwiotwórczym komórek macierzystych (allo-HSCT). Wdrożenie do leczenia wenetoklaksu, antagonisty anty-apoptotycznego białka BCL-2, znacznie poprawiło rokowanie pacjentów. W niniejszej pracy przedstawiamy zastosowanie wenetoklaksu w monoterapii w leczeniu pomostowym przed drugim allo-HSCT u pacjenta z nawrotową i oporną postacią CLL.

Słowa kluczowe: wenetoklaks, przewlekła białaczka limfocytowa, przeszczepienie allogenicznym krwiotwórczym komórek macierzystych

Hematologia 2020; 11, 2: 95–100

Abstract

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common diagnosed leukemia in adults. Its clinical course is very heterogenous and only allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) ensures cure of this disease. Introduction of venetoclax, an antagonist of the antiapoptotic BCL-2 protein, significantly improved patient outcome. Herein we present the use of venetoclax monotherapy as a bridging therapy before second allo-HSCT in a patient with relapsed and refractory CLL.

Key words: venetoclax, chronic lymphocytic leukemia, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Hematologia 2020; 11, 2: 95–100

Adres do korespondencji: Bartosz Puła, Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel. +48 22 34 96 316, faks +48 22 34 96 334, e-mail: bartosz.pula@gmail.com

Wprowadzenie

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) jest najczęściej diagnozowaną białaczką w populacji osób dorosłych w Europie oraz Stanach Zjednoczonych. Komórki CLL wywodzą się z limfocytów B i charakteryzują się ekspresją antygenów CD5, CD19, CD23 oraz słabą ekspresją antygeny CD20 [1]. W przebiegu choroby dochodzi do ich akumulacji w szpiku, krwi oraz narządach limfatycznych [2]. Przebieg kliniczny CLL jest heterogeny — od postaci indolentnych, stanowiących większość, do przypadków agresywnych z dynamicznie postępującą limfocytosą i organomegalią lub występowaniem opornych na leczenie cytopenii autoimmunizacyjnych [3]. Stopień zaawansowania choroby według skal opracowanych przez Bineta i wsp. oraz Raia i wsp. ma istotne znaczenie rokownicze i wiąże się z czasem całkowitego przeżycia chorych [1, 2]. W przypadku obecności takich cech, jak niezmutowany status genów części zmiennej łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IgVH, *immunoglobulin variable heavy chain*), obecność delecji 17p13 (*locus* genu *TP53*), delecji 11q22-23 (*locus* genu *ATM*) czy mutacji genów *TP53* oraz *NOTCH1* rokowanie jest niekorzystne [4, 5].

Standardem leczenia pierwszej linii obowiązującym w Polsce jest immunochemioterapia, która powinna być dostosowana do wieku pacjenta oraz chorób współtowarzyszących [1, 2, 6]. Nie prowadzi ona do całkowitego wyleczenia pacjenta, a jedynie pozwala na kontrolę choroby. Należy nadmienić, że wraz z kolejnymi liniami terapii dochodzi do selekcji klonów opornych oraz równoległej akumulacji zmian genetycznych prowadzących do chemiooporności oraz progresji choroby lub transformacji do chłoniaka agresywnego [1, 2, 6, 7]. Potwierdzoną metodą pozwalającą na całkowite wyleczenie jest obecnie przeszczepienie allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), jednak — ze względu na zaawansowany wiek zdecydowanej większości pacjentów z CLL — tylko nieliczne osoby kwalifikują się do tej procedury [8, 9]. Wprowadzenie do leczenia CLL nowych leków z grupy inhibitorów receptora B-komórkowego (BCR, *B-cell receptor*), tj. ibrutynibu (inhibitor kinazy Brutona [BTK, *Bruton's tyrosine kinase*]) czy idelalazybu (inhibitor kinazy 3-fosfatydyloinozytolu [PI3K, *phosphoinositide 3-kinase*]) znacznie poprawiło rokowanie pacjentów, również tych obciążonych niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, niestety nie są one dostępne w Polsce w pierwszej linii leczenia CLL [2, 10–15].

W badaniach przedklinicznych wykazano, że w zdecydowanej większości przypadków mechanizmem hamującym apoptozę komórek CLL jest nadekspresja antyapoptotycznego białka BCL-2 (BCL-2, *B-cell lymphoma 2*) [16]. Opracowanie specyficznego inhibitora białka BCL-2 — wenetoklaksu oraz wdrożenie go do leczenia CLL stanowiło przełom w leczeniu opornych i nawrotowych postaci CLL [17]. Lek charakteryzuje się wysoką skutecznością w przypadkach oporności na standardową immunochemioterapię oraz inhibitory BTK i PI3K, jak również umożliwia uzyskanie głębokich odpowiedzi łącznie z eradykacją minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) [18–22]. Wenetoklaks może być stosowany zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z innymi lekami, między innymi przeciwciałami anti-CD20 (rytuksymabem oraz obinutuzumabem), co znacząco zwiększa skuteczność leczenia [18–24].

Poniżej przedstawiono przypadek pacjenta z nawrotową i oporną postacią CLL, u którego zastosowano monoterapię wenetoklaksem jako leczenie pomostowe do 2. procedury allo-HSCT.

Opis przypadku

W lutym 2011 roku u 41-letniego wówczas mężczyzny z wywiadem nadciśnienia tętniczego rozpoznano CLL w stadium Rai II. Liczba białych krwinek (WBC, *white blood count*) wynosiła 98 G/l, przy czym w rozmazie manualnym wykazano 90% limfocytów z towarzyszącymi cieniami Gumprechta, bez niedokrwistości i małopłytkowości. W badaniu ultrasonograficznym (USG) obwodowych węzłów chłonnych stwierdzono największe węzły chłonne w rejonie pachowym — do 30 mm, a w jamie brzusznej — do 27 mm z towarzyszącą splenomegalią. W trepanobiopsji szpiku nacieki komórek o fenotypie CD20+, CD5+, CD23+ sięgał 80%. W badaniu cytogenetycznym wykazano delecję 11q23 (*locus* genu *ATM*) w 79% komórek (192/243). Pacjent rozpoczął immunochemioterapię według schematu FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) w marcu 2011 roku Po 2. kursie terapii u pacjenta wystąpiła wysypka o charakterze wyprysku, gorączka do 38°C oraz cechy hemolizy (nieoznaczalne stężenie haptoglobiny przy ujemnym bezpośrednim odczynie Coombsa). Zdecydowano o zakończeniu leczenia FCR i zastosowano metylprednizolon doustnie (*p.o.*, *per os*) w dawce 16 mg/dobę. W maju 2011 roku podano jeden kurs rytuksymabu z deksametazonem, a następnie — od czerwca 2011 roku — kontynuowano leczenie według schematu RCD (rytuksymab, cyklofo-

sfamid, deksametazon), podając łącznie 3 kursy leczenia. W ocenie we wrześniu 2011 roku, po 6 kursach immunochemioterapii, stwierdzono stabilizację choroby (regresja nacieku w szpiku, normalizacja morfologii krwi, rozmiary zmian węzłowych porównywalne jak przy rozpoznaniu). Pacjent pozostawał pod obserwacją ambulatoryjną. W lipcu 2012 roku rozpoznano u niego płucną postać sarkoidozy wymagającą jedynie obserwacji klinicznej. W styczniu 2013 roku stwierdzono wzrost leukocytozy, a w marcu 2013 roku — w badaniu tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) — uwidoczniło się powiększenie zmian węzłowych i hepatosplenomegalie.

W czerwcu 2013 roku obserwowano dalszy wzrost WBC do około 100 G/l, a w CT opisano dalszą progresję rozmiarów węzłów chłonnych. Ze względu na objawy ogólne chorego zakwalifikowano do leczenia drugiej linii według schematu BR (bendamustyna, rytuksymab). Ze względu na krótki czas odpowiedzi na pierwszą linię immunochemioterapii, młody wiek oraz brak innych skutecznych opcji terapeutycznych we wrześniu 2013 roku pacjenta zakwalifikowano do procedury allo-HSCT. Do grudnia 2013 roku kontynuowano leczenie według schematu BR do 6 cykli, z dobrą tolerancją. W wyniku leczenia uzyskano częściową remisję (PR, *partial remission*) choroby. W styczniu 2014 roku rozpoznano dodatkowo chorobę Hashimoto i rozpoczęto suplementację hormonalną.

Po kondycjonowaniu o zredukowanej intensywności według protokołu fludarabina-melfalan (RIC FluMel [*reduced-intensity conditioning with fludarabine, melphalan*]) 14 lutego 2014 roku podano choremu $6,80 \times 10^6$ komórek CD34+/kg mc. z krwi obwodowej od w pełni zgodnego dawcy rodzinnego — brata. W profilaktyce choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD, *graft versus host disease*) zastosowano cyklosporynę (CSA) z metotreksatem (MTX, *methotrexate*). W okresie okołotransplantacyjnym obserwowano powikłania w postaci: zakażenia związanego z cewnikiem centralnym (w posiewie krwi z cewnika naczyniowego stwierdzono wzrost *Escherichia coli* o oporności typu ESBL [*extended-spectrum beta-lactamases*], *Enterococcus fecalis* oraz *Staphylococcus haemolyticus*), hipertransaminazemii oraz niewydolności nerek I stopnia według CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) v.4.03. Regeneracja hematopoezy przebiegała prawidłowo. W okresie potransplantacyjnym wystąpiły objawy ostrej GvHD w postaci skórnej III stopnia, skutecznie leczone kortykosteroidami. Ze względu na nasilenie niewydolności nerek zdecydowano o zmianie

inhibitora kalcyneuryny i zastąpiono cyklosporynę takrolimusem (TAC, *tacrolimus*).

We wczesnym okresie potransplantacyjnym pacjent wymagał hospitalizacji z powodu powikłań infekcyjnych w postaci biegunki wywołanej *Clostridium difficile* oraz infekcji w drogach moczowych (w posiewie moczu wyhodowano *Escherichia coli*). W badaniach biochemicznych stwierdzono cechy niewydolności nerek II stopnia. Prawdopodobną przyczyną obserwowanej niewydolności nerek było zarówno wysokie stężenie TAC spowodowane zastosowaniem posakonazolu w profilaktyce przeciwgrzybiczej, jak i odwodnienie chorego w przebiegu biegunki. Po odstawieniu TAC i zastosowaniu forsowanej diurezy uzyskano normalizację parametrów nerkowych. U chorego obserwowano przewlekłą GvHD (cGvHD, *chronic GvHD*) skóry w postaci hiperpigmentacji, poikilodermii oraz suchości spojówek i jamy ustnej. W leczeniu cGvHD stosowano metylprednizolon i TAC w zredukowanej dawce. Immunosupresję stosowano przez około 1,5 roku po allo-HSCT.

Całkowita remisja (CR, *complete remission*) choroby utrzymywała się do marca 2018 roku; wtedy w badaniu USG stwierdzono nieznacznie powiększoną śledzionę do 127 mm oraz okołoaortalne węzły chłonne o wymiarach do 24 × 10 mm. W badaniu morfologii krwi nie stwierdzano istotnych odchyleń. W październiku 2018 roku morfologia krwi pozostawała prawidłowa, natomiast w badaniu CT zaobserwowano dalsze powiększanie się węzłów chłonnych. W obrębie klatki piersiowej największe węzły chłonne uwidoczniło się w rozwarze aortalnym przepony (do 22 × 16 mm). W jamie brzusznej węzły chłonne ponad głowę trzustki i żyłą wrotną tworzyły pakiety do 50 × 43 mm, a poniżej naczyń nerkowych — o wymiarach do 91 × 51 mm, z pojedynczymi węzłami do 44 × 30 mm. Ponadto stwierdzono splenomegalie (wielkość śledziony 144 × 49 × 157 mm) ze śledzioną dodatkową 18 mm. W badaniu histopatologicznym szpiku nacieki CLL stanowiły 20–30% wszystkich komórek. W badaniu immunofenotypowym 16,0% komórek szpiku stanowiły limfocyty typowe dla przewlekłej białaczki limfocytowej z komórek B (B-CLL, *B cell chronic lymphocytic leukemia*)/chłoniaka z małych limfocytów B (B-SLL, *B-cell small lymphocytic lymphoma*).

W listopadzie 2018 roku w badaniu cytogenetycznym szpiku kostnego nadal stwierdzano delecję 11q23 przy braku zaburzeń dotyczących chromosomu 17. Wobec progresji choroby pacjenta zakwalifikowano do immunochemioterapii według schematu BR oraz powtórnej procedury allo-HSCT.

Ze względu na nawrót białaczki po transplantacji od brata i jego niedostępności zdecydowano o poszukiwaniu dawcy niespokrewnionego. Chory otrzymał 6 cykli leczenia według schematu BR, uzyskując PR. W badaniu CT po zakończeniu leczenia, w maju 2019 roku, wykazano splenomegalię $140 \times 100 \times 42$ mm oraz obecność resztkowych mas węzłowych o wymiarach 26×17 mm we wnęce wątroby, 33×11 mm w regionie portokawalnym i 28×18 mm okołoaortalnie. W mielogramie stwierdzono 18,4% limfocytów. Dodatkowo z zastosowaniem sekwencjonowania następnej generacji oceniono status mutacji genów, które mogą wpływać na przebieg kliniczny CLL (m.in. *TP53*, *NFKBIE*, *PTPN11*, *NOTCH1*, *FBXW7*, *MYD88*, *ATM*, *POT1*, *ATRX*, *SF3B1*, *MGA*, *XPO1*, *CNOT3*, *MED12*, *CHD2*, *ZMYM3*, *SETD1A*, *BIRC3*, *EGR2*). Analiza powyższych genów nie wykazała obecności ich zmutowanych form. Zważywszy na niedostateczną odpowiedź na zastosowane leczenie oraz brak możliwości kwalifikacji do leczenia ibrutinibem (brak delecji 17p oraz mutacji *TP53*) pacjenta zakwalifikowano do monoterapii wenetoklaksem.

Leczenie rozpoczęto w lipcu 2019 roku. Po podaniu 1. dawki leku (20 mg) w badaniach biochemicznych obserwowano wzrost stężenia kreatyniny I stopnia (do 1,55 mg/dl). Kontynuowano nawodnienie dożylnie (*i.v.*, *intravenous*) oraz stosowanie allopurinolu, uzyskując normalizację jej stężenia. Dalsze zwiększanie dawek wenetoklaksu przebiegało bez powikłań. Terapię kontynuowano do 27 października 2019 roku. W jej wyniku uzyskano całkowitą normalizację uprzednio powiększonych węzłów chłonnych, potwierdzoną w badaniu CT. Odpowiedź oceniono jako PR. Nie wykonano trepanobiopsji szpiku kostnego, co uniemożliwiło ocenę odpowiedzi całkowitej.

W listopadzie 2019 roku zastosowano niemiełoblacyjny protokół fludarabina–busulfan (dawka sumaryczna busulfanu *i.v.* wyniosła 8 mg/kg mc.). 7 listopada 2019 roku przetoczono komórki macierzyste z krwi obwodowej w liczbie $5,50 \times 10^6$ komórek CD34+/kg mc. od dawcy niespokrewnionego płci męskiej, zgodnego 9/10 w zakresie genów zgodności tkankowej (niezgodność antygenowa w *locus A*). W leczeniu immunosupresyjnym stosowano globulinę antytymocytarną (ATG, *antithymocyte globulin*), CSA z MTX. W okresie potransplantacyjnym obserwowano jedynie zapalenie błon śluzowych I stopnia oraz ponowne pogorszenie funkcji nerek (I stopień wg CTCAE v.4.03) spowodowanej leczeniem CSA (zmiana leczenia immunosupresyjnego na TAC). Regenerację układu krwiotwórczego w postaci WBC ponad 1,0 G/l obserwowano

w + 16. dobie, liczba neutrofilów przekraczała 0,5 G/l w + 18. dobie, natomiast liczbę płytek krwi ponad 20 G/l oraz powyżej 50 G/l uzyskano odpowiednio w + 11. dobie oraz + 13. dobie po przeszczepieniu. Z powodu wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej związanej z transplantacją (TA-TMA, *transplant-associated thrombotic microangiopathy*) odstąpiono od leczenia inhibitorami kalcyneryny i zastosowano mykofenolan mofetilu.

W 100. dobie po przeszczepieniu utrzymywała się CR choroby podstawowej, bez obecności choroby resztkowej w szpiku ocenianej immunofenotypowo oraz ze 100-procentowym chimeryzmem hematopoetycznym dawcy w badaniu krótkich powtórzeń tandemowych (STR, *short tandem repeats*). Do 140. doby po allo-HSCT u chorego nie stwierdzono objawów GvHD. Pacjent pozostawał w dobrym stanie ogólnym.

Dyskusja

Wprowadzenie wenetoklaksu do leczenia CLL — zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami — znacząco poprawiło rokowanie pacjentów z chorobą nawrotową/oporną na immunochemioterapię [18, 25]. W opisanym przypadku wenetoklaksem zastosowano w celu pogłębienia odpowiedzi przed planowaną procedurą allo-HSCT od dawcy niespokrewnionego ze względu na uzyskanie jedynie PR po wcześniejszym leczeniu. Leczenie wenetoklaksem doprowadziło do redukcji mas węzłowych, co znacząco poprawiło szansę pacjenta na uzyskanie długotrwałej remisji choroby. W opisywanym przypadku konsolidacja leczenia za pomocą 2. allo-HSCT była zasadna ze względu na młody wiek pacjenta oraz obecność niekorzystnej zmiany cytogenetycznej opisywanej przy rozpoznaniu oraz w nawrocie choroby, a mianowicie delecji 11q23 [26]. Monoterapia wenetoklaksem pozwoliła na uzyskanie CR, jednak — biorąc pod uwagę wyniki badania fazy IM12-175 poświęconego analizie skuteczności i tolerancji wenetoklaksu w grupie 116 pacjentów z nawrotową i oporną CLL — istniało istotne ryzyko nawrotu choroby [18]. W przytoczonym badaniu mediana przeżycia bez progresji (PFS, *progression-free survival*) wynosiła 25 miesięcy, a w momencie publikacji wyników jedynie 51 z 116 (44%) pacjentów kontynuowało leczenie. Przyczynami jego zakończenia były progresja choroby (35%), działania niepożądane (11%) lub kwalifikacja do allo-HSCT (5%) [18].

W przypadku opisywanego chorego leczenie wenetoklaksem było dobrze tolerowane. Nie obserwowano zespołu lizy guza (TLS, *tumor lysis*

syndrome), istotnej neutropenii ani powikłań infekcyjnych. Dzięki immunochemioterapii zastosowanej przed kwalifikacją do leczenia wenetoklaksem uzyskano redukcję rozmiarów węzłów chłonnych do wielkości poniżej 5 cm, co wpłynęło na obniżenie ryzyka rozwoju TLS (niskie ryzyko) [27]. Warto również zaznaczyć, że po rozpoczęciu leczenia nie obserwowano niedokrwistości autoimmunohemolitycznej (AIHA, *autoimmunne hemolytic anemia*). Powikłanie to występuje u około 5% pacjentów leczonych wenetoklaksem w monoterapii [28]. W opisywanym przypadku u pacjenta wystąpiła hemoliza po 2. kursie FCR stosowanego w pierwszej linii leczenia, jednak wówczas nie wykazano obecności przeciwciał w teście Coombsa. Zmiana leczenia na RCD oraz zastosowanie glikokortykosteroidów pozwoliły na poprawę parametrów morfologii krwi. W czasie kwalifikacji do leczenia wenetoklaksem nie stwierdzano cech hemolizy w badaniach laboratoryjnych.

Zastosowanie wenetoklaksu przed procedurą 2. alio-HSCT umożliwiło uzyskanie głębokiej odpowiedzi na leczenie. W dużych badaniach prospektywnych i retrospektywnych wykazuje się jednoznacznie, że wyniki alio-HSCT są gorsze, jeśli przeszczepienie wykonuje się u pacjentów bez remisji choroby [29]. Zatem alio-HSCT u chorych na CLL należy przeprowadzić w czasie najgłębszej, możliwej do uzyskania odpowiedzi na stosowane leczenie. Istnieje wiele danych dotyczących stosowania immunochemioterapii oraz ibrutynibu lub idelalazybu w indukcji remisji przed alio-HSCT [30, 31]. Jak dotąd, żadne systematyczne badania nie dotyczyły stosowania wenetoklaksu u chorych na CLL przed alio-HSCT. Lek ten nie moduluje odpowiedzi immunologicznej, co jest szczególnie istotne w kontekście jego stosowania przed alio-HSCT. W opisanym przypadku zastosowanie wenetoklaksu przez 3 miesiące pozwoliło uzyskać remisję choroby i przeprowadzić alio-HSCT w okresie najlepszej odpowiedzi na leczenie. We wczesnym okresie okołotransplantacyjnym nie obserwowano u chorego istotnych zdarzeń niepożądanych, toksyczności ani powikłań infekcyjnych, w tym reaktywacji wirusa cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*) i wirusa Epsteina-Bárr (EBV, *Epstein-Bárr virus*).

Wykonanie 2. alio-HSCT przyniosło dobry efekt terapeutyczny. Co ważne, w 100. dobie po procedurze stwierdzono 100-procentowy chimerizm dawcy oraz negatywizację MRD szpiku kostnego, wskazując na możliwość osiągnięcia długotrwałej odpowiedzi na leczenie [9, 22]. Biorąc pod uwagę nawrotowy charakter choroby po trzech

liniach leczenia oraz dobrą odpowiedź na wenetoklaks pacjent spełniał kryteria kwalifikacyjne do 2. procedury alio-HSCT zgodnie z rekomendacjami ERIC (*European Research Initiative on CLL*) i EBMT (*European Society for Blood and Marrow Transplantation*) [32]. Zważywszy na wysoką skuteczność nowych leków z grupy inhibitorów receptora komórek B (BCR, *B-cell receptor*) oraz BCL2, procedurę alio-HSCT należy rozważyć u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (obecność delekcji 17p i/lub mutacji *TP53*, i/lub złożonego kariotypu) lub/oraz z opornością na przynajmniej dwie linie leczenia oraz oporności na wyżej wymienione nowe grupy leków [32].

Opisywany przypadek kliniczny wskazuje, że zastosowanie wenetoklaksu przed alio-HSCT może pozwolić na uzyskanie CR choroby, a dzięki temu w istotny sposób zwiększyć szansę na wyleczenie przy zachowaniu dobrej tolerancji terapii.

Podziękowania

Analizę genetyczną przy użyciu sekwencjonowania następnej generacji wykonano w ramach projektu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek Dorosłych pt. „Działania edukacyjne dotyczące optymalizacji oceny obecności mutacji w genie *TP53* u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową”.

Piśmiennictwo

1. Hallek M, Cheson B, 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).
2. 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.
3. Hallek M. German CLL Study Group. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia. *Ann Oncol*. 2008; 19(Suppl 4): iv51–iv53, doi: [10.1093/annonc/mdn196](https://doi.org/10.1093/annonc/mdn196), indexed in Pubmed: 18519404.
4. Cramer P, Langerbeins P, Eichhorst B, et al. Advances in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia: current recommendations on management and first-line treatment by the German CLL Study Group (GCLLSG). *Eur J Haematol*. 2016; 96(1): 9–18, doi: [10.1111/ejh.12678](https://doi.org/10.1111/ejh.12678), indexed in Pubmed: 26332019.
5. 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*. 2015; 26(Suppl 5): v78–v84, doi: [10.1093/annonc/mdv303](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv303), indexed in Pubmed: 26314781.
6. Robak T, Hus I, Giannopoulos K, et al. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r. – Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL. *Acta Haematol Pol*. 2016; 47(3): 169–183, doi: [10.1016/j.achaem.2016.08.003](https://doi.org/10.1016/j.achaem.2016.08.003).

7. Puła B, Salomon-Perzyński A, Prochorec-Sobieszek M, et al. Immunochemotherapy for Richter syndrome: current insights. *Immunotargets Ther.* 2019; 8: 1–14, doi: [10.2147/TT.S167456](https://doi.org/10.2147/TT.S167456), indexed in Pubmed: [30788335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30788335/).
8. Montserrat E, Dreger P. Treatment of chronic lymphocytic leukemia with del(17p)/TP53 mutation: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation or BCR-signaling inhibitors? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016; 16(Suppl): S74–S81, doi: [10.1016/j.clml.2016.02.013](https://doi.org/10.1016/j.clml.2016.02.013), indexed in Pubmed: [27521330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27521330/).
9. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Hamadani M, et al. Clinical practice recommendations for use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia on behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22(12): 2117–2125, doi: [10.1016/j.bbmt.2016.09.013](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.09.013), indexed in Pubmed: [27660167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27660167/).
10. Puła B, Iskierka-Jażdewska E, Hus M, et al. Analiza skuteczności ibrutinibu w podgrupie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową z delecją 17p: badanie obserwacyjne Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG). *Acta Haematol Pol.* 2017; 48(4): 330–337, doi: [10.1016/j.achaem.2017.10.004](https://doi.org/10.1016/j.achaem.2017.10.004).
11. Puła B, Jamroziak K, Lech-Marańda E, et al. Rola idelaliszybu w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. *Hematologia.* 2017; 7(3): 217–230, doi: [10.5603/hem.2016.0019](https://doi.org/10.5603/hem.2016.0019).
12. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30842083/).
13. 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(10): 1409–1418, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30212-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30212-1), indexed in Pubmed: [27637985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27637985/).
14. Innocenti I, Morelli F, Autore F, et al. Venetoclax in CLL patients who progress after B-cell Receptor inhibitor treatment: a retrospective multi-centre Italian experience. *Br J Haematol.* 2019; 187(1): e8–e11, doi: [10.1111/bjh.16123](https://doi.org/10.1111/bjh.16123), indexed in Pubmed: [31364153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31364153/).
15. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2014; 370(11): 997–1007, doi: [10.1056/nejmoa1315226](https://doi.org/10.1056/nejmoa1315226), indexed in Pubmed: [24450857](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24450857/).
16. Del Gaizo Moore V, Brown JR, Certo M, et al. Chronic lymphocytic leukemia requires BCL2 to sequester prodeath BIM, explaining sensitivity to BCL2 antagonist ABT-737. *J Clin Invest.* 2007; 117(1): 112–121, doi: [10.1172/JCI28281](https://doi.org/10.1172/JCI28281), indexed in Pubmed: [17200714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17200714/).
17. Puła B, Jamroziak 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).
18. 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/).
19. 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).
20. 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/).
21. Wierda WG, Byrd JC, Davids MS, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia patients who progress after more than one B-cell receptor pathway inhibitor. *Br J Haematol.* 2019; 185(5): 961–966, doi: [10.1111/bjh.15666](https://doi.org/10.1111/bjh.15666), indexed in Pubmed: [30478940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30478940/).
22. Puła B, Burdacki A, Dudziński M. Znaczenie oceny minimalnej choroby resztkowej u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. *Hematologia.* 2018; 9(2): 123–132, doi: [10.5603/hem.2018.0013](https://doi.org/10.5603/hem.2018.0013).
23. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30523712/).
24. 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/).
25. Seymour JF, Kipps TJ, 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/).
26. 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/).
27. Seymour JF. Effective mitigation of tumor lysis syndrome with gradual venetoclax dose ramp, prophylaxis, and monitoring in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Ann Hematol.* 2016; 95(8): 1361–1362, doi: [10.1007/s00277-016-2695-x](https://doi.org/10.1007/s00277-016-2695-x), indexed in Pubmed: [27179967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27179967/).
28. 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), indexed in Pubmed: [27178240](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27178240/).
29. Schetelig J, de Wreede LC, van Gelder M, et al. Risk factors for treatment failure after allogeneic transplantation of patients with CLL: a report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2017; 52(4): 552–560, doi: [10.1038/bmt.2016.329](https://doi.org/10.1038/bmt.2016.329), indexed in Pubmed: [28112746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28112746/).
30. Schetelig J, Chevallier P, Van Gelder M, et al. Remission status at transplantation and treatment history determine the survival chances of patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia who had received pre-treatment with idelalisib: a report from the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Blood.* 2017; 130(Suppl 1): 4576, indexed in Pubmed: [10.1182/blood.V130.Suppl_1.4576.4576](https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.4576.4576).
31. Dreger P, Michallet M, Bosman P, et al. Ibrutinib for bridging to allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic lymphocytic leukemia or mantle cell lymphoma: a study by the EBMT Chronic Malignancies and Lymphoma Working Parties. *Bone Marrow Transplant.* 2019; 54(1): 44–52, doi: [10.1038/s41409-018-0207-4](https://doi.org/10.1038/s41409-018-0207-4), indexed in Pubmed: [29728701](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29728701/).
32. Dreger P, Schetelig J, Andersen N, et al. European Research Initiative on CLL (ERIC) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood.* 2014; 124(26): 3841–3849, doi: [10.1182/blood-2014-07-586826](https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-586826), indexed in Pubmed: [25301705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25301705/).