



ХРОНИЧНАТА ЛИМФОЦИТНА ЛЕВКЕМИЯ (ХЛЛ) съставлява 1% от всички новодиагностицирани случаи на злокачествени заболявания и е най-честата хематологична неоплазия (IR 4.92/100 000). Въпреки че повече от 25% от пациентите с ХЛЛ не се нуждаят от лечение, при останалите 75% стадият и еволюцията на заболяването налагат използването на специфична противотуморна терапия. Още през 60-те години на миналия век в клиничната практика се въвеждат алкилиращите медикаменти за лечение на ХЛЛ, но незадоволителната терапевтична ефективност налага търсене на по-ефективни химиотерапевтици и комбинации от тях, в резултат на което се инкорпират комбинирани имунохимиотерапевтични режими с висока ефективност: над 80% общ терапевтичен отговор, продължителна с години свободна от прогресия смъртност, но същевременно изискват ежемесечен болничен престой както за прилагането им, така и за овладяването на нежелана хематологична токсичност, която се е наблюдавала при поне ¼ от лекуваните.



Въведение

д-р **Виктория
Пламенова
Върбанова, ум**

Клиника хематология,
ВМА, гр. София

През последните две десетилетия тази парадигма беше променена с регистриране на първия перорален препарат за лечение на ХЛЛ от Европейската асоциация по лекарства^[1]. Този прогрес е базиран на геномните и епигеномните изследвания за патогенезата на ХЛЛ и разбирането на междуклетъчните взаимодействия на туморните клетки със заобикалящата ги микросреда, както и механизмите за нарушена вътреклетъчна сигнална трансдукция, която „придава“ на туморните клетки предимства в самовъзпроизвеждането и намалена апоптоза.

Хроничната лимфоцитна левкемия (ХЛЛ) е най-честата хематологична неоплазия, с нарастваща заболеваемост с около 14% от 1990 г. до наши дни^[2,3]. По-често засяга мъжкия пол с пик на заболеваемостта на 85-89-годишна възраст. Хроничната лимфоцитна левкемия (ХЛЛ) се характеризира с наличие на моноклонална В-клетъчна популация в периферната кръв $\geq 5 \times 10^9$, с фенотип характерен за ХЛЛ^[4].

ХРОНИЧНА ЛИМФОЦИТНА ЛЕВКЕМИЯ

ОТ ХИМИОТЕРАПИЯ В БОЛНИЧНИ УСЛОВИЯ
ДО ПЕРОРАЛНА ТЕРАПИЯ ЗА ДОМА

Етиопатология и патогенеза

Генетична предиспозиция: Фамилно-базирано проучвания доказват 2-8 пъти по-висок риск от развитие на ХЛЛ при родственици от първа линия^[5]. Чрез разширени генетични изследвания са идентифицирали над 45 предразполагащи локуса, повечето от които са разположени в про-

мори, енхансери или модификатори на редица транскрипционни фактори (напр. FOX, NFAT и TCF/LEF), които променят експресията на гени, участващи в имунния отговор и прогнозираната клетъчна смърт^[5]. Въпреки тези постижения, предразположението към CLL остава не напълно проучен.

Патогенеза: Някои научни групи приемат, че ХЛЛ винаги се предше-

Ключови думи:
BCL2, BTK,
ХЛЛ, таргетна
терапия

таблица 1

ИМУНОХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ ХЛЛ					
Модел	коHORTa	PFS	OS	Ст. 3/4 HAC	Книгопис
FCR (n=408) vs. FC (n=409)	Нелекувани пациенти	65% vs. 45% (HR 0.56 [95% CI 0.46-0.69] p<0.0001)	87% vs. 83% (HR 0.67 [0.48-0.92] p=0.01)	Неутропения 34% vs. 21%, p<0.0001	[15]
BR (n=78)	Рефрактерна/ рецидивирала ХЛЛ	14.7 м.	ORR – 59.0%	Неутропения 23.1%; Тромбоцитопения 28.2%; Анемия 16.6%	[16]
FCR (n=282) vs. BR (n=272)	Нелекувани пациенти	55.2 м. vs. 417 м. (HR 0.56 [95% CI 0.46-0.69] p<0.0001)	-	Неутропения: 84% vs. 59% Инфекции: 39% vs. 25%	[17]
CIO (n=238) vs. CI (n=118) vs. RCI (n=233)	Нелекувани пациенти	CIO 26.7 м. vs. CI 11.1 м. vs. RCI 16.3 м. (P<0.001)	-	Неутропения: 26% vs. 14%	[18]

ства от премалигнено заболяване, известно като моноклонална В-клетъчна лимфоцитоза (MBL, Monoclonal B-cell Lymphocytosis), с фенотипна характеристика на ХЛЛ $5 \times 10^9/\text{л}$ без лимфаденомегалия и/или хепатоспленомегалия^[6]. Въпреки че MBL се приема за доброкачествено състояние, което може да продължи дълго време без клинично развитие/прогресия, годишно 1% от случаите на MBL прогресират в ХЛЛ^[7,8] и 2-10% от случаите на ХЛЛ трансформират в друг вид лимфом: рихтеризация^[9]. Въпреки тази естествена еволюция от прекарциноза в истинско малигнено заболяване и прогресия/трансформация в по-агресивен вид лимфом да е характерно за неоплазиите, 30% от пациентите с ХЛЛ никога не се нуждаят от специфична антитуморна терапия и умират от други причини и 1-2% дори показват спонтанна регресия^[10]. Следователно естествената еволюция и моделът на развитие на ХЛЛ варира в значителна степен сред пациентите, което доведе до откриването на

някои рискови фактори при ХЛЛ асоциирани с по-неблагоприятна прогноза и повишен риск от прогресия и смърт. Известно е, че при болните с ХЛЛ, с неблагоприятния фактор^[11,12] „кратко време за удвояване на лимфоцитите“, носителството на немутирани IGHV гени (имуноглобулин тежки вериги вариабелни региони) е по-разпространено. При пациенти с трансформация в дифузен В едроклетъчен лимфом (DLBCL, Diffuse Large B-Cell Lymphoma) по-често се установяват мутации в NOTCH1, TP53, комплексен кариотип или MYC транслокация^[9]. Противоположно, при пациенти със спонтанна регресия е наблюдавано намалено „изтощение“ на цитотоксичните (CD8+) Т-клетки и повишена пролиферация на хелперните (CD4+) Т-клетки, което потвърждава комплексното значение на нарушената сигнална трасдукция на клетъчно ниво в туморните клетки, както и значението ѝ за междуклетъчните взаимодействия^[13].

Лечение

Имунохимиотерапия

Още през 60-те години на миналия век в клиничната практика се въвеждат алкилиращите медикаменти за лечението на ХЛЛ, но незадоволителната терапевтична ефективност налага търсене на по-ефективни химиотерапевтици и комбинации от тях, в резултат на което се инкорпорират комбинирани имунохимиотерапевтични режими с висока ефективност. През 2005 г. са публикувани данните от едноцентрово клинично изпитване, доказващо висока ефективност на комбинирания режим от анти-CD20 моноклонално антитяло (Rituximab) в комбинация с пуринов аналог (Fludarabine) и алкилиращ медикамент (Cyclophosphamide) при 75 новодиагностицирани пациенти с ХЛЛ III/IV КС по Rai. Доказан е общ терапевтичен отговор (ORR, Overall Response Rate) от 95% и 69% 4-годишна свободна от събития преживяемост (Event Free Survival, EFS)^[14]. Подобни са резултатите и при

употребата на други комбинирани имунохимоотерапевтични режими (Табл. 1).

Въпреки доказаната висока терапевтична ефективност на ИХТ, над 80% ORR и продължителна (с години) EFS, описаните режими изискват ежемесечен болничен престой както за прилагането им, така и за овладяването на нежелана хематологична токсичност, която се е наблюдавала при поне ¼ от лекуваните^[14,15,17]. През последните две десетилетия тази парадигма беше променена с регистриране на първия перорален препарат за лечение на ХЛЛ от Европейската асоциация по лекарства^[1]. От специален интерес е и рискът от късни вторични неоплазии, асоциирани с прилагането на режимите FCR (5.0%) и BR (4.3%)^[17].

Таргетна терапия

Клиничната разработка и развитието на медикаментите от групата на малките молекули за перорална употреба, се базира на познанията за вътреклетъчните механизми за сигнално предаване в клетките на ХЛЛ, както и междуклетъчните взаимодействия с околната среда.

Киназни инхибитори (ВТКи)

Малигнените В-клетки, както и нормалните В-лимфоцити, съдържат цитоплазмени кинази, които имат основно значение за сигналната трансдукция от клетъчните повърхностни рецептори като В-клетъчния рецептор (BCR, B Cell Reseptor), CD20 и т.н. и по този начин се явяват основни регулатори на клетъчната пролиферация и преживяемост. Основни В-клетъчни кинази са SYK (Spleen Tyrosine Kinase), ВТК (Bcrton Tyrosine Kinase) и PI3 (фосфо-инозитол 3 киназа)^[19]. В нор-

мални В-лимфоцити активирането на BCR от антиген води до конформационни промени, формирането на клъстери с други клетъчно-повърхностни антигени, които активират цитоплазмените кинази SYK, ВТК, PI3K и PLCG2 (phospholipase C γ 2) с последващата вътреклетъчна мобилизация на калций (Ca $^{2+}$), активиране на протеин киназа C (PKC, Protein Kinase C), ERK (MAPK) и ядрения фактор kB (пкВ, Nuclear Factor). Описаните вътреклетъчни взаимодействия унищожават активацията на транскрипционни промотори, клетъчна пролиферация и подтискане на програмирана клетъчна смърт^[19]. Освен основната им роля за BCR сигналната трансдукция, ВТК, SYK и PI3K регулират сигналната трансдукция и функция и на други повърхностни рецептори като рецептори за хемокини и адхезионни молекули, които имат значение за поддържане на клетъчния хомининг в лимфатичната тъкан^[20,21].

Ibrutinib

Ibrutinib е селективен необратим инхибитор на ВТК киназа^[22]. Ефикасността и безопасността на Ibrutinib при лечение на новодиагностицирани пациенти с ХЛЛ на възраст ≥ 65 год. е оценена в рандомизирано фаза III проучване в сравнение с монотерапия със Cl. ORR в групата, получаващи ibrutinib, е 92%, с 34% постигната пълна ремисия. 7-годишният анализ на данните потвърди ползите от терапия с ibrutinib за PFS на 6.5 години (61% vs. 9%; HR [95% CI]: 0.146 [0.098-0.218]) и OS на 6.5 год. (78% vs. не е оценена след 5 год. на проследяване; HR [95% CI]: 0.450 [0.266-0.761]). PFS на пациенти с del11q и/или немутирани IGHV гени и/или TP53 мутация, не се различавал значимо от тези с нисък риск, което е доказало, че лече-

нието с новата таргетна терапия преодолява негативната прогноза от считаните за „високорискови“ в ерата на ИХТ характеристики на ХЛЛ^[23]. Нежелани събития от специален интерес – хипертония степен ≥ 3 (година 5–6: 5%, n=4; година 6–7: 4%, n=3) и предсърдно мъждене от степен ≥ 3 (година 5–6: 1%, n=1; година 6–7: 1%, n=1); не е имало хеморагии степен ≥ 3 в годините 5-7. Ефективността на ibrutinib е докладвана и при пациенти с рефрактерна/рецидивирала ХЛЛ при до 8-годишно проследяване: ORR – 89%; пълна ремисия 10%, 7zPFS – 34%, 7zOS 55%. Средната PFS за цялата група е била 52 мес., 26 мес. за пациентите с del17p, 51 мес. с del11q и не е достигната при тези с del12 или del13. Най-честото см. ≥ 3 нежелано събитие при лечение с ibrutinib при първа и втора/последваща линия е артериалната хипертония (АХ – 28%), пневмония (24%) и неутропения (18%)^[23-25]. Други нежелани събития от специален интерес са предсърдното мъждене (ППМ) и хеморагията^[23]. Тези нежелани реакции от степен ≥ 3 обикновено намаляват с времето, с изключение на хипертонията.

Кардиоваскуларни нежелани събития: АХ и ППМ. Точният механизъм на повишаване риска от ППМ не е известен. Допуска се, че един от сигналните пътища, в които участва ВТК и TEC е Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K)-Akt, който е критичен регулатор в протекцията на сърдечната тъкан в условия на стрес. Инхибицията на ВТК от ibrutinib вероятно намалява протективната роля на TEC-Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K)-Akt за сърдечния мускул^[29].

Хеморагии. Честотата на хеморагичните усложнения при употреба на ibrutinib е приблизително 9.0%.

Механизмът на възникване не е напълно изяснен. ВТК и Тес киназите са критични медиатори в сигнала на тромбоцитния гликопротеин VI и свързването на CRP (Collagen-Related Peptide) чрез PLC γ 2 (Phospholipase 2). В PLTBTK клетки фосфорилирането на PLC γ 2 е силно намалено, което води до подтискане на вътреклетъчната мобилизация на Ca⁺⁺ и на протеин киназа C, резултиращо в значително намаляване на тромбоцитната агрегация и секреция, индуцирана от колаген и CRP^[30]. Смята се, че ibrutinib инхибира колаген-индуцираната тромбоцитна агрегация. Поради известния риск от по-продължително кървене терапията с ibrutinib трябва да се преустанови периперативно.

Acalabrutinib

Acalabrutinib, подобно на ibrutinib, е необратим инхибитор на ВТК. Фармакокинетични проучвания доказват по-висока селективност на свързване на acalabrutinib с ВТК в сравнение с ibrutinib и липса на афинитет към EGFR, ИТК и TEC^[31,32]. Въпреки очаквания по-нисък процент клас специфични нежелани реакции ст. ≥ 3 , в 3% от лекуваните е регистрирано кървене и в 5% ППМ^[33]. Ефикасността на acalabrutinib е демонстрирана в две фази III рандомизирани проучвания. При новодиагностицирани пациенти с ХЛ acalabrutinib като монотерапия или в комбиниран режим с анти-CD20 моноклонално (obinutuzumab) анти тяло е сравнен с obinutuzumab плюс chlorambucil^[34]. Значимо подобрене на 2г.PFS е доказано за двете групи, получили acalabrutinib като монотерапия (87%) или в комбинация (93%) в сравнение със стандартна ИХТ (47%). Ефективността на монотерапия acalabrutinib е демонстрирана и при пациенти с рефрактерна/рецидивна

рала ХЛ, сравнявайки го с rituximab (анти-CD20 моноклонално анти тяло) в комбинация с idelalisib или bendamustine: 22месPFS 82% vs 48%^[35].

BCL-2 антагонисти

Програмираната клетъчна смърт (апоптоза) е естествен клетъчен механизъм. В регулацията на вътрешния апоптоичен път участват множество протеини с различни функции. Активаторите и ефекторите на апоптозата образуват пори във външната мембрана на митохондриите, с последващо освобождаване на цитохром С и активиране на каспаза 9, което в крайна сметка води до протеолитична клетъчна смърт. Регулаторната функция на BCL-2 протеините, споделящи BCL-2-подобни хомоложни домени 1-4 (BH1-BH4), е супресор на вътрешния апоптоичен път. Чрез блокиране на активаторите и ефекторите на апоптозата се предотвратява естествената клетъчна смърт^[36]. Известно е, че клетките на ХЛ повсеместно експресират BCL-2 протеини, което е предпоставка за таргетирането на тази група протеини в лечението на ХЛ^[37]. Някои проучвания доказват, че свърхекспресията на BCL-2 протеини е свързана с делеция на 13q14.3.82^[38].

Venetoclax

Venetoclax е орален високоселективен инхибитор на BCL-2 протеините. Ефективността и безопасността на venetoclax в лечението на рефрактерна/рецидивна ХЛ е изследвана във фази I и II проучвания, където е докладван 79.4%, 25месPFS от. и 86.7% 1гOS^[39,40]. Най-често наблюдаваните нежелани събития ст. ≥ 3 са неутропения (40%), инфекция (20%), анемия (18%), и тромбцитопения (15%). Venetoclax показва висока ефектив-

ност и безопасност и в комбинирани режими с анти-CD20 моноклонално анти тяло (rituximab) в сравнение с конвекционални ИХТ (BR), прилаган като втора/последваща линия терапия. Наблюдавано е значимо подобрене на 2г.PFS от 84.9% vs. 36.3%^[41]. Ползата от venetoclax плюс rituximab е потвърдена и в приложения погрупов анализ, отчитащ наличието на неблагоприятния цитогенетичен фактор del17p: 2г.PFS 81.5% vs. 27.8% (HR0.13; 95%CI, 0.05-0.29). В друго рандомизирано фаза III проучване е демонстрирана ефективността на комбинацията venetoclax с obinutuzumab (анти-CD20 моноклонално анти тяло) (VenO) като първа линия на лечение на ХЛ. Значително подобрене на 2г.PFS е наблюдавано при пациенти, лекувани с VenO в сравнение с контролна група chlorambucil-obinutuzumab: 88.2% vs. 64.1% със запазването на ползата при носителството на TP53 делеция и/мутация. Ст. ≥ 3 нежелани събития са били неутропения 52.8% и инфекция 17.5%^[42]. Продължителността на постигнатия терапевтичен отговор при ХЛ зависи от дълбочината на постигнатата ремисия (MRD отрицателни ремисии). В представените клинични изпитвания процентът на MRD отрицателните ремисии достига 58%^[43]. Нежелано събитие от специален интерес при приложението на venetoclax е потенциалната опасност от животозастрашаващо усложнение тумор-лизис синдром, наблюдавано в около 4% от пациентите, получавали медикамента^[41-43].

Venetoclax е алтернатива на инхибиторите на ВТК, когато пациентите имат противопоказания или непоносимост за приложение на ibrutinib или когато се предпочитат терапия с фиксирани продължителност. Важно е, че venetoclax е ефективен и при пациенти с ХЛ, които са развили резистентност

стенност към инхибиторите на ВТК, с постигнат ORR 65% и средна PFS от 24.7 месеца^[43]. Същевременно инхибиторите на ВТК са удобни за амбулаторна употреба (няма нужда от парентерални манипулации или туморен лизис мониторинг).

Заклучение

Одобрението и интегрирането на пероралните таргетни медикаменти (ibrutinib, acalabrutinib, venetoclax) в лечението на ХЛЛ, доказаната им ефективност и подобрене на PFS в сравнение със стандартната имунохимиотерапия както на първа линия, така и при пациенти с рефрактерно/рецидивирало заболяване, предопредели инкорпорирането им в международните стандарти за лечение на ХЛЛ^[44,45]. Първоначално таргетна терапия се въвежда като препоръчана първа терапевтична опция при пациенти с del17p и/или TP53 мутация поради данните за липса на достатъчна ефективност при използваните дотогава стандартни комбинирани курсова имунохимиотерапия. Впоследствие таргетните медикаменти се внедряват и в лечението на пациенти без del17p поради риска от възникване на вторични неоплазии в частност миелодисплазия/остра миелоидна левкемия, както и високия риск от хематологична токсичност по време на индукционното лечение с ИХТ^[15,17,44,45]. Изборът на таргетна терапия ibrutinib или venetoclax не е строго определен. В някои ръководства ibrutinib се препоръчва при високорискови пациенти от рецидив/прогресия базиран на мутационния статус (наличие на del17p хромозома и/или TP53 мутация или del11q или немутирани IGHV), когато се смята, че пациентът ще се нуждае от продължителна анти-

туморна терапия за поддържане на състояние на постигната ремисия^[23,46]. Venetoclax-базирана терапия показва висок процент на постигната дълбока ремисия на заболяването (MRD негативна болест) и е показан за лечение с определена продължителност без нужда от поддържаща терапия. По този начин изборът на таргетна терапия остава базиран на индивидуалните особености на пациента и клиничния опит на съответната клиника.

Очаква се терапевтичните опции за лечение на ХЛЛ през следващите години да претърпят по-нататъшна еволюция, базирана на резултатите от клинични изпитвания, оценяващи ефективността на комбинациите между моноклонални антитела и таргетни молекули, както и възможностите за по-ранно спиране на таргетната терапия при регистрирана ремисия на заболяването. ■

Книгопис:

1. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ibrutinib>.
2. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/leukaemia-cll/incidence>
3. Sant M, Allemanni C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116(19): 3724-3734.
4. WHO classification of Tumors of hematopoietic and lymphoid tissue: 4th edition
5. Berndt SI, Camp NJ, Skibola CF, et al. Metaanalysis of genome-wide association studies discovers multiple loci for chronic lymphocytic leukemia. *Nat Commun*. 2016;7(1): 10933.
6. Landgren O, Albitar M, Ma W, et al. B-cell clones as early markers for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2009;360(7):659-667.
7. Criado I, Rodriguez-Caballero A, Gutiérrez ML, et al. Low-count monoclonal B-cell lymphocytosis persists after seven years of follow up and is associated with a poorer outcome. *Haematologica*. 2018;103(7):1198-1208.
8. Rawston AC, Bennett FL, O'Connor SJM, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2008;359(6):575-583.
9. Rossi D, Spina V, Galidano G. Biology and treatment of Richter syndrome. *Blood*. 2018;131(25):2761-2772.
10. Del Giudice I, Chiarelli S, Tavorolo S, et al. Spontaneous regression of chronic lymphocytic leukemia: clinical and biologic features of 9 cases. *Blood*. 2009;114(3):638-646.
11. Montserrat E, Sanchez-Bisno J, Viñolas N, Rozman C. Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia: analysis of its prognostic significance. *Br J Haematol*. 1986;62(3):567-575. 86.
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.
13. Kwok M, Oldreive C, Rawston AC, et al. Integrative analysis of spontaneous CLL regression highlights genetic and microenvironmental interdependency in CLL. *Blood*. 2020;135(6):411-428.
14. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2005;23:4079-4088.
15. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376:1164-1174.
16. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter

phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2011;29:3559-3566.

17. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:928-942.
18. Hillmen P, Robak T, Janssens A, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385:1873-1883.
19. Burger JA, Li KW, Keating MJ, et al. Leukemia cell proliferation and death in chronic lymphocytic leukemia patients on therapy with the BTK inhibitor ibrutinib. *JCI Insight*. 2017;2:e89904.
20. Spaargaren M, Beuling EA, Rurup ML, et al. The B cell antigen receptor controls integrin activity through Btk and PLCgamma2. *J Exp Med*. 2003; 198, 10:1539-1550.
21. de Gorter DJ, Beuling EA, Kerseboom R, et al. Bruton's tyrosine kinase and phospholipase Cgamma2 mediate chemokine-controlled B cell migration and homing. *Immunity*. 2007;26:93-104.
22. Honigberg LA, SmithAM, Sirisawad M, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:13075-13080.
23. Ghia et al., EHA 2021; EP36 (poster presentation)
24. Shanafelt TD, Wang XY, Kay NE, et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2019;381:432-443.
25. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Ibrutinib treatment for first-line and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final analysis of the pivotal phase Ib/II PCYC-1102 study. *Clin Cancer Res*. 2020;26:3918-3927.
26. Mato AR, Nabhan C, Thompson MC, Lamanna N, Brander DM, et al. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis. *Haematologica* 2018 Volume 103(5):874-879
27. Brown JR, Moslehi J, O'Brien S, et al. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. *Haematologica*. 2017;102:1796-1805
28. Lampson BL, Yu L, Glynn RJ, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death in patients taking ibrutinib. *Blood*. 2017;129:2581-2584.
29. McMullen JR, Boey E, Ooi J, Seymour JF, Keating MJ, Tam CS. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. *Blood*. 2014;124(25):3829-30.
30. Kamei S, Horton L, Ysebaert L, Levaed M, Burbury K, et al. Ibrutinib inhibits collagen-mediated but not ADP-mediated platelet aggregation. *Leukemia*. 2015; 29: 783-787.
31. Barf T, Covey T, Izumi R, et al. Acalabrutinib (ACP-196): a covalent Bruton tyrosine kinase inhibitor with a differentiated selectivity and in vivo potency profile. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017;363:240-252.
32. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl JMed*. 2016;374:323-332.
33. Ghia P, Dlugosz-Danecka M, Scarfo L, et al. Acalabrutinib: a highly selective, potent Bruton tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2021;11, 62:1066-1076.
34. Sharmar JP, Eged M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TM): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395:1278-1291.
35. Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: phase III, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2020;38:2849-2861.
36. Pollyea DA, Amaya M, Strati P, et al. Venetoclax for AML: changing the treatment paradigm. *Blood advances* 2019; 3(24): 4326-4335.
37. Hanada M, Delia D, Aiello A, et al. Bcl-2 gene hypomethylation and high-level expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1993;82:1820-1828
38. Cimmino A, Calin GA, FabbriM, et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:13944-13949.
39. Roberts AW, DavidsMS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374:311-322.
40. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schtelzig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016;17:768-778.
41. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF, et al. Venetoclax plus rituximab is superior to bendamustine plus rituximab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia—results from pre-planned interim analysis of the randomized phase 3 MURANO study. *Blood*. 2017;130 (suppl 1):LBA-2-LBA-2.
42. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2019;380:2225-2236Ma S, Brander DM, Seymour JF, et al. Deep and durable responses following venetoclax (ABT-199 / GDC-0199) combined with rituximab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: results from a phase 1b study. *Blood*. 2015;126:830-830.
43. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:65-75.
44. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf
45. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32:23-33.
46. Ahn IE, Tian X, Westner A. Ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia with TP53 alterations. *N Engl JMed*. 2020;383:498-500.