

Léčba nemocné s opakovaně relabovanou chronickou lymfocytární leukemií

Pavel Vodárek, Martin Šimkovič

IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Chronická lymfocytární leukemie je v našich podmínkách jedním z nejčastějších lymfoproliferativních onemocnění. Průběh a prognóza jsou velmi variabilní a odvíjí se mimo jiné od absence či přítomnosti typických cytogenetických změn a genetických mutací. Velká část nemocných nemusí být nikdy léčena, zatímco jiní umírají i přes léčbu do několika let od stanovení diagnózy. V léčbě se dnes uplatňují klasická chemoterapie, monoklonální protilátky i cílená léčba v podobě malých molekul, případně kombinace uvedených přístupů. Zde popsán případ ukazuje velkou část režimů dnes používaných u chronické lymfocytární leukemie – chemoimunoterapii fludarabinem, cyklofosfamidem a rituximabem v 1. linii, obdobnou léčbu při pozdním relapsu, léčbu idelalisibem a posléze i vysokodávkovanými kortikoidy a nakonec venetoklaxem. V diskuzi jsou popsány jednotlivé přístupy s důrazem na moderní cílenou terapii ibrutinibem, idelalisibem a venetoklaxem, včetně podstatných praktických aspektů. Je probrána i problematika načasování (zařazení) jednotlivých léčebných možností včetně alogenní transplantace krvetvorných buněk.

Klíčová slova: chronická lymfocytární leukemie, relabovaná, refrakterní, ibrutinib, idelalisib, venetoklax.

Treatment of repeatedly relapsing chronic lymphocytic leukemia

Chronic lymphocytic leukemia is one of the most common lymphoproliferative disorders in western population. Course and prognosis of the disease are very variable and they are influenced, among other factors, by typical cytogenetic changes and genetic mutations. Many patients never require treatment, whereas others die in spite of the treatment in short time from diagnosis. The treatment is based on classical chemotherapy, monoclonal antibodies and also targeted therapy, or possibly combination of these. Described case shows a significant part of current treatment approaches – chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab in the 1. line of treatment, retreatment with the same combination in the situation of late relapse, treatment with idelalisib, high-dose corticosteroids and finally with venetoclax. We discuss different options, especially regarding modern targeted therapy, with emphasis on practical aspects as well as optimal sequencing of these options, including allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, relapsed, refractory, ibrutinib, idelalisib, venetoclax.

Úvod

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je nejčastější leukemií v euroamerické populaci (1). V průběhu onemocnění dochází ke kumulaci morfologicky převážně zralých lymfocytů s typickým imunofenotypem (CD5+, CD23+), a to zejména v lymfatických orgánech a periferní krvi, infiltrován však může být prakticky kterýkoliv orgán (2). Onemocnění je charakteristické vysoce

variabilním klinickým průběhem. U části nemocných probíhá dlouhodobě asymptomaticky a řada nemocných dokonce léčbu nevyžaduje nikdy. U jiných pacientů má naopak agresivní průběh s opakovanými relapsy, nebo refrakternitou na léčbu. Přibližně polovina všech případů vychází z buněk s nemutovanými geny pro těžké řetězce imunoglobulinů (IgHV) a tyto jsou obecně spojeny s horší prognózou (3). Dalším

zásadním prognosticky nepříznivým faktorem je přítomnost mutace genu pro antionkogen TP53, nebo delece krátkého raménka 17. chromozomu (17p). Léčba onemocnění je indikována při rapidní progresi lymfocytózy, progresivní či symptomatické organomegalii, výrazných B příznacích a cytopenii v důsledku infiltrace kostní dřeně, nebo sekundárních autoimunitních onemocnění (zejména autoimunitní hemolytická

anémie, imunitní trombocytopenie) (4). Ostatní nemocné je doporučeno pouze sledovat. V léčbě se tradičně uplatňuje chemoimunoterapie kombinující anti-CD20 monoklonální protilátky (rituximab, ofatumumab, obinutuzumab), purinová analoga (fludarabin, bendamustin) a alkylační látky (cyklofosfamid, chlorambucil). V léčbě relapsu, nebo refrakterního onemocnění hrají roli i vysokodávkované kortikoidy (dexametazon či metylprednisolon). V posledních letech byly zavedeny metody cílené léčby – inhibitory signalizace přes B-buněčný receptor (B-cell receptor – BCR) idelalisib a ibrutinib a inhibitor antiapoptotického proteinu bcl-2 venetoklax. Další léčebné přístupy zatím nepřekročily rámec klinických studií. Pro mladé nemocné v dobrém celkovém stavu lze zvážit alogenní transplantaci krvetvorných buněk.

Popis případu

Jedná se o ženu narozenou v roce 1955. Od srpna 2008 pozorovala postupně se zhoršující námažovou dušnost, následně se přidal i suchý kašel. Také nezáměrně zhubla, asi 7 kg za 6 měsíců (při původní váze 63 kg). Pro tyto obtíže byla po 2 měsících vyšetřena na interním oddělení v místě bydliště. Na RTG hrudníku byl zjištěn pravostranný výpotek, který byl punktován – šlo o chylothorax. Následně bylo provedeno CT trupu a krku, kde byla zjištěna masivní retroperitoneální a mediastinální lymfadenopatie, s největší masou 120 × 100 mm. Velikost sleziny byla hraniční, 130 mm v dlouhé ose. V krevním obraze byla výrazná leukocytóza s lymfocytózou, nemocná byla tedy předána do péče hematologického oddělení Fakultní nemocnice Hradec Králové. Zde byla vstupně při fyzikálním vyšetření patrná generalizovaná zevní lymfadenopatie do 3 cm a oslabené dýchání vpravo při známém pohrudničním výpotku. Z další anamnézy nemocné stojí za zmínku stav po hysterektomii pro myomy a arteriální hypertenze. Skóre komorbidit CIRS (cumulative illness rating scale) bylo tedy v době diagnózy 4, výkonnostní stav dle ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) byl 1. Laboratorně byla přítomna již zmíněná leukocytóza – $198 \times 10^9/l$, z toho 97 % buněk byly lymfocyty a také mírná normocytární anémie – hemoglobin 114 g/l. Vypočtená clearance kreatininu dle Cockcrofta a Gaulta byla 99 ml/min. Diagnóza CLL byla stanovena na základě vyšetření periferní krve průtokovou cytometrií,

kde 85 % z leukocytů představovaly klonální lymfocyty s imunofenotypem CD5+, CD19+, CD23+, CD79b-. CLL byla potvrzena histologickým a imunohistochemickým vyšetřením kostní dřeně, což dle současných doporučení není pro stanovení diagnózy nezbytné. IgHV byly nemutované, cytogenetické vyšetření ani vyšetření mutace TP53 nebylo v době diagnózy provedeno. Indikací k léčbě byla masivní lymfadenopatie. Vzhledem k věku 53 let a dobrému celkovému stavu bylo rozhodnuto zahájit léčbu režimem FCR (fludarabin, cyklofosfamid, rituximab). Nemocná od listopadu 2008 absolvovala 4 cykly v plné dávce (rituximab 375 mg/m² v 1. cyklu a 500 mg/m² od 2. cyklu v den 1, fludarabin 25 mg/m² v den 2–4 a cyklofosfamid 250 mg/m² v den 2–4, vše i.v.). 5. cyklus byl pro opakované infekce (klostridiová kolitida, katérová sepe, febrilní neutropenie i přes primární profylaxi granulocytárními růstovými faktory) podán s redukcí dávky fludarabinu a cyklofosfamidu na 70 %. I po 5. cyklu následovala prolongovaná neutropenie, takže od podání 6. cyklu bylo upuštěno. Dle CT po ukončení léčby v červenci 2009 došlo k regresi lymfadenopatie na maximální velikost 22 mm. Vzhledem k přetrvávající pancytopenii (neutrofily $0,54 \times 10^9/l$, hemoglobin 104 g/l, trombocyty $107 \times 10^9/l$) byla imunofenotypizací aspirátu kostní dřeně vyloučena přetrvávající infiltrace CLL. Léčebná odpověď byla hodnocena jako parciální remise. K normalizaci hodnot krevního obrazu došlo během osmi měsíců. Nemocná byla nadále sledována do prosince 2013, kdy po 4,5 letech od ukončení léčby 1. linie došlo k relapsu. V krevním obraze byla opět přítomna leukocytóza $78 \times 10^9/l$ (88 % lymfocytů) a normocytární anémie (hemoglobin 107 g/l). Na CT byla patrná masivní lymfadenopatie s pakety až 88 mm v nejdelším rozměru. Na rozdíl od 1. manifestace onemocnění v roce 2008 nebyly přítomny B příznaky ani pohrudniční výpotek. CIRS skóre komorbidit bylo nyní 6 (přibyla hypercholesterolemie na léčbě statiny), nemocná byla stále v klinicky velmi dobrém stavu (ECOG 1) s pouze mírně sníženou clearancí kreatininu (85 ml/min). Metodou FISH byla zjištěna delece 11q. Nebyla nalezena patogenní mutace TP53. Vzhledem k relativně dlouhému trvání léčebné odpovědi na léčbu 1. line, a v dané době nedostatku jiných efektivních možností léčby, bylo rozhodnuto zopakovat léčbu režimem FCR i.v. Ta byla zahájena v únoru

2014. Opět byla podávána primární profylaxe granulocytárními růstovými faktory a dávky cyklofosfamidu a fludarabinu byly již od 1. cyklu redukovány na 75 %. Přesto byla léčba znovu komplikována těžkými neutropeniemi a v 3.–5. cyklu musely být dávky cytostatik dále redukovány na 50 %, 6. cyklus nebyl podán vůbec. Bylo nicméně dosaženo parciální remise. Ke druhému relapsu onemocnění došlo hned po 14 měsících v prosinci 2015. Projevil se znovu leukocytózou ($158 \times 10^9/l$ z toho 94 % lymfocytů) a masivní retroperitoneální lymfadenopatií s pakety uzlin o velikosti až 105 mm. Clearance kreatininu byla mírně snížená, 72 ml/min. Stav nemocné byl klinicky nadále velmi dobrý, ECOG 1, CIRS 6. Byla vyloučena nově vzniklá delece 17p a mutace TP53. Vzhledem k nízkému věku, dobrému biologickému stavu a přítomnosti plně HLA shodné příbuzné dárkyně (sestra) byla indikována alogenní transplantace krvetvorných buněk. Jako prostředek k dosažení co nejlepší remise byla zvolena léčba rituximab + idelalisib. Ta byla zahájena od března 2016. Byl podáván idelalisib 150 mg p. o. dvakrát denně kontinuálně a postupně 8 infuzí rituximabu (při 1. podání 375 mg/m², poté 500 mg/m²) nejdříve pětkrát po dvou týdnech a poté třikrát po 4 týdnech. Do listopadu 2016 došlo k normalizaci hodnot krevního obrazu a také k mírné regresi lymfadenopatie. Na posledním plánovaném CT před transplantací v únoru 2017 byla však zjištěna další progresse onemocnění (obrázek 1). Biopsií z největšího paketu uzlin byla vyloučena Richterova transformace. Jako další léčba po selhání BCR inhibitoru byl zvolen venetoklax, úhrada však nebyla pojišťovnou schválena. Jako alternativa byla zvolena léčba RCD, která byla zahájena v květnu 2017 (rituximab i.v. 375 mg/m² v 1. cyklu a 500 mg/m² od 2. cyklu v den 1, cyklofosfamid i.v. 750 mg/m² v den 1 a dexametazon p. o. 40 mg v den 1–4). Při kortikoterapii byla nutná korekce glykemií inzulinem a pro těžkou neutropenii i přes preventivní podávání granulocytárních růstových faktorů byla dávka cyklofosfamidu od 3. cyklu redukována na 500 mg/m². Jinak ale byla léčba dobře tolerována a kromě kožní mykózy dolních končetin nebyla provázána infekčními komplikacemi. Dle kontrolního CT po 3 cyklech léčby v srpnu 2018 došlo k regresi uzlin v retroperitoneu na 70 mm v největším rozměru, po dalších 3 cyklech už ale nebylo žádné další zlepšení patrné a nakonec byla léčebná odpověď klasi-

Obr. 1. Na transversálním a koronárním řezu je zobrazena masivní lymfadenopatie při progresi na léčbě R-idelalisib v únoru 2017. Rozměry největšího paketu jsou transversálně 100 x 120 mm, kraniokaudálně 185 mm



fikována jako stabilní choroba. V listopadu 2017 byla tedy opakována žádost o schválení úhrady venetoklaxu. Tentokrát byla již úhrada schválena a léčba byla zahájena od února 2018 v postupně se zvyšující dávce – 20 mg/den 1. týden, 50 mg/den 2. týden, 100 mg/den 3. týden, 200 mg/den 4. týden a 400 mg/den kontinuálně od 5. týdne. Vzhledem k masivní lymfadenopatii hrozilo vysoké riziko rozvoje syndromu nádorového rozpadu. Aby se toto minimalizovalo, byla nemocná k zahájení léčby a vždy při zvýšení dávky krátce hospitalizována a parenterálně hydratována, přičemž byl monitorován mineralogram, renální funkce a hladina kyseliny močové každých 8 hodin po dobu jednoho dne. Zároveň byl podáván alopurinol 300 mg/den. Léčba dosud probíhá bez komplikací (poslední kontrola 10. 4. 2018).

Diskuze

Pro mladé nemocné s minimem komorbidit zůstává zatím zlatým standardem léčby 1. linie režim FCR. Část pacientů s mutovanými IgHV dosahuje touto léčbou dlouhodobé remise a možná i úplného vyléčení. Publikovaný medián přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) ve studii CLL8 je 56,8 měsíců při mediánu sledování 5,9 let (5). Nemocní s nemutovanými IgHV ovšem nakonec v drtivé většině případů relabují a obzvláště špatnou prognózu mají ti s mutací TP53 nebo s delecí 17p – medián PFS pouze 11,2 měsíců. Problémem této léčby zůstává infekční a hematologická toxicita, jak demonstruje i popsaný případ, a také sekundární malignity.

Pro pacienty starší 65 let, nebo ty s významnými komorbiditami se zdá být v 1. linii léčby vhodnější režim bendamustin + rituximab (BR). Ve studii CLL 10 byl medián PFS při léčbě BR 41,7 měsíců, při léčbě FCR 55,2 měsíců ($p = 0,0003$). Léčba BR byla ale spojená s nižší infekční toxicitou (6). Pro ještě starší a více komorbidní nemocné je vhodná kombinace anti-CD20 monoklonální protilátky s chlorambucilem, přičemž obinutuzumab se jeví účinnější než rituximab (medián PFS 26,7 měsíců při léčbě obinutuzumab + chlorambucil, 16,3 měsíců při léčbě rituximab + chlorambucil, $p < 0,001$) (7). Ve všech věkových skupinách a bez ohledu na celkové množství komorbidit lze ale už i v první linii léčby zvážit alternativu v podobě inhibitorů BCR, tedy ibrutinib, nebo idelalisib. Ibrutinib je dnes již indikován bez omezení, tedy jak pro relabovanou/refrakterní CLL, tak i v 1. linii, a to na základě výsledků studií RESONATE-17 a RESONATE-2 (8, 9). Idelalisib je registrován na základě efektivity u relabované/refrakterní CLL (10). V první linii léčby pak pouze pro pacienty s mutací TP53 nebo s delecí 17p, pro které není vhodná žádná jiná léčba. Toto omezení vyplývá z vysokého rizika vážných nežádoucích účinků idelalisibu při léčbě první linie (11, 12). O oba léky je nutno žádat zdravotní pojišťovnu dle § 16. Konkrétní preparát si vybíráme tak, abychom případnými nežádoucími účinky nepotencovali komorbiditu nemocného. U pacientů s kardiálním onemocněním a těch, kteří užívají antikoagula, může být méně vhodný ibrutinib. U pacientů s anamnézou jaterního či střevního one-

mocnění, nebo s častými infekty, je zase nutno s opatrností přistupovat k idelalisibu. Antiinfekční profylaxe pneumocystové pneumonie (např. sulfamethoxazol/trimetoprim) a herpetických infekcí (např. acyklovir), stejně jako monitorace reaktivace cytomegaloviru, jsou povinnou součástí léčby idelalisibem. Ve zde popsaném případě byl idelalisib zvolen vzhledem k arteriální hypertenzi nemocné (v léčbě třemi různými antihypertenzivy), nelze však říci, že by ibrutinib nemohl být použit. U obou preparátů je nutno myslet také na četné lékové interakce vyplývající z metabolismu ovlivňujícího systém cytochromu P450. Oba léky účinkují lépe než klasická chemoimunoterapie především v případech delecí 17p a mutace TP53. V případě idelalisibu jsou k dispozici omezená data o účinnosti i u nemocných s komplexním karyotypem, tedy s 3 a více cytogenetickými změnami, zatímco v případě ibrutinibu by mohlo jít o významný prediktor krátkého trvání léčebné odpovědi (13, 14). Pacienti s progresí na léčbě inhibitory BCR představují jedny z nejobtížnější řešitelných případů. Pokud jsou indicie naznačující možnost Richterovy transformace (lokalizovaná rychlá progresie lymfadenopatie, vysoká aktivita LDH v séru), je vhodné provést biopsii k histologickému vyloučení transformace, nejlépe se začlením pomocí PET/CT. Nejde-li o Richterovu transformaci, lze použít venetoklax. Data ze studie MURANO dokazují účinnost v léčbě relabované, či refrakterní CLL (15). Je však nutno si uvědomit, že pacienti v této studii nebyli předlčeni inhibitory BCR, a je pravděpodobné, že účinnost venetoklaxu bude u takto předlčených nemocných nižší. Data o účinnosti léčby venetoklaxem u pacientů s progresí na BCR inhibitory nicméně jsou k dispozici ze studie fáze 2–70 % léčebných odpovědí u nemocných progredujících na ibrutinibu a 57 % u nemocných progredujících na idelalisibu lze považovat za úspěch (16). Vzhledem k velkému riziku syndromu nádorového rozpadu při léčbě venetoklaxem jsou nemocní stratifikováni dle velikosti nádorové nálože a léčba je zahajována v postupně se zvyšující dávce. U nejrizikovějších nemocných je nutná hospitalizace a časté laboratorní kontroly, jak ukazuje popsaný případ (17). Podobně jako u ibrutinibu i idelalisibu, je i zde nutno myslet na četné lékové interakce. V případě progresu na venetoklaxu existují velmi omezená data o účinnosti ibrutinibu u některých pacientů, včetně těch již ibrutinibem v minulosti léčených (18). Jedná-li se o relativně mladého pacienta bez

významných komorbidit, je nutno zvážit u relabované/refrakterní CLL alogenní transplantaci krvetvorných buněk. V případě vysoce rizikové CLL s delecí 17p, mutací TP53, nebo s komplexním karyotypem, je tato na místě v době nejlepší léčebné odpovědi na BCR inhibitory. Totéž platí, máme-li k dispozici vhodného příbuzného dárce. V ostatních případech lze transplantaci ponechat v záloze až do doby další progresu onemocnění, kdy je pak možné pokusit se dosáhnout remise venetoklaxem (19). Léčebnou možností pro refrakterní či relabovanou CLL zůstávají i vysokodávkové kortikoidy v kombinaci s rituximabem. Jejich efekt lze očekávat i u nemocných s delecí 17p, či mutací TP53. Léčebná odpověď je ale obvykle krátká a infekční toxicita značná. Proto jsou dnes používány až v případě nedostupnosti jiných léčebných možností, či k dosažení remise před alogenní transplantací krvetvorných buněk (20). Zde se po zamítnutí úhrady venetoklaxu jednalo

o prakticky jedinou možnost léčby. Připadala by sice v úvahu ještě anti-CD52 monoklonální protilátka alemtuzumab, její efekt je ale u nemocných s masivní lymfadenopatií značně omezený (21). Jak při léčbě kortikoidy, tak v případě alemtuzumabu jsou největším problémem infekční komplikace, a antiinfekční profylaxe podobně jako bylo popsáno výše u idelalisibu, je nutností. Vhodné je i přidání antimykotika při kortikoterapii a při léčbě alemtuzumabem je nezbytná monitorace reaktivace cytomegaloviru (22).

Závěr

V současnosti dochází postupně ke změnám řadu let praktikovaných a zažitých postupů v léčbě CLL. V našich podmínkách prozatím zůstává chemoimunoterapie standardem léčby 1. linie, kromě nemocných s delecí 17p, nebo mutací TP53, kde bychom jistě měli zvážit léčbu ibrutinibem. Zůstává otevřenou otázkou, zda by

tato nebyla vhodnější pro všechny nemocné kromě malé skupiny fit pacientů s mutovanými IgHV bez dalších nepříznivých prognostických faktorů, kteří jsou potenciálně zcela vyléčitelní režimem FCR (23). V 2. linii lze v případech nepřítomnosti nepříznivých prognostických znaků a dlouhého trvání léčebné odpovědi zkusit zopakovat původní léčbu. Je ale vhodné zvážit nasazení inhibitorů BCR, kterými lze pravděpodobně dosáhnout lepších výsledků (24). Kromě výše uvedeného je také vždy nutno myslet na možnost zařazení nemocného do některé z probíhajících klinických studií. V budoucnu lze očekávat zavedení léčebných režimů kombinujících chemoimunoterapii s cílenou léčbou pomocí BCR inhibitorů a dalších malých molekul. Tyto kombinace jsou v současnosti předmětem množství klinických studií. Lze doufat, že touto cestou dosáhneme nakonec úplného vyléčení větší části nemocných s CLL.

LITERATURA

1. Doubek M, Panovská A, Janča J, et al. Co víme o incidenci chronické lymfocytární leukémie (CLL), a kde a jak jsou nemocní s CLL léčeni? *Trans Hematol* 2010; suppl 1: 11–15.
2. Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, et al. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia* 1994; 8(10): 1640–1645.
3. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, et al. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; 94(6): 1848–1854.
4. Smolej L, Špaček M, Obrtlíková P, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické lymfocytární leukémie (CLL) [online]. Praha: Česká skupina pro chronickou lymfocytární leukémii, sekce České hematologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČHS ČLS JEP) 2016 [cit. 10-04-2018]. Dostupné z: <http://www.cll.cz/novinky/>
5. 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.
6. 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(7): 928–942.
7. 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.
8. 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.
9. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2015; 373(25): 2425–2437.
10. 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.
11. Lampon BL, Kasar SN, Matos TR, Morgan EA. Idelalisib given frontline for treatment of chronic lymphocytic leukemia causes frequent immune-mediated hepatotoxicity. *Blood* 2016; 128(2): 195–203.
12. 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.
13. Kreuzer KA, Furman RR, Stilgenbauer S, et al. Outcome of Patients with Complex Karyotype in a Phase 3 Randomized Study of Idelalisib Plus Rituximab for Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood* 2016; 128(22): 192.
14. Thompson PA, O'Brien SM, Wierda WG, et al. Complex karyotype is a stronger predictor than del(17p) for an inferior outcome in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia patients treated with ibrutinib-based regimens. *Cancer* 2015; 121(20): 3612–3621.
15. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF, et al. Venetoclax Plus Rituximab Is Superior to Bendamustine Plus Rituximab in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia - Results from Pre-Planned Interim Analysis of the Randomized Phase 3 Murano Study. 2017 ASH annual meeting, 2017. Abstract LBA-2.
16. Jones JCMY, Mato AR, Furman RR, et al. Venetoclax (VEN) monotherapy for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who relapsed after or were refractory to ibrutinib or idelalisib. 2016 ASH annual meeting, 2016. Abstract 637.
17. Souhrn údajů o přípravku Venclyxto [online]. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv 2018 [cit. 21-04-2018]. Dostupné z: http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch_for%5D=venclyxto&data%5Bcode%5D=&data%5Bcat_group%5D=&data%5Bmaterial%5D=&data%5Bpath%5D=&data%5Breg%5D=&data%5Bradio%5D=&data%5Brc%5D=&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=braille&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=braille-def&data%5Bwith_adv%5D=0&search=Vyhledat&data%5Blisting%5D=20
18. Mato AR, Tam CS, Alan JN, et al. Disease and Patient Characteristics, Patterns of Care, Toxicities, and Outcomes of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients Treated with Venetoclax: A Multicenter Study of 204 Patients. 2017 ASH annual meeting, 2017. Abstract 4315.
19. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Mehdi 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.
20. Smolej L, Doubek M, Panovská A, et al. Rituximab in combination with high-dose dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Res* 2012; 36: 1278–1282.
21. Fiegl M, Stauder R, Steurer MA, et al. Alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia: final results of a large observational multicenter study in mostly pretreated patients. *Ann Hematol* 2014; 93(2): 267–277.
22. Smolej L, Procházka V, Špaček M, et al. Doporučení pro léčbu alemtuzumabem u chronické lymfocytární leukémie (CLL). *Vnitř Lék* 2012; 58(3): 232–236.
23. Fischer K, Hallek M. Optimizing frontline therapy of CLL based on clinical and biological factors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017: 338–345.
24. Davids MS. How should we sequence and combine novel therapies in CLL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017: 346–353.