

# Rola wenetoklaksu w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

## The role of venetoclax in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia

Bartosz Puła, Krzysztof Jamroziak

Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

### Streszczenie

Zdolność do unikania apoptozy jest zaliczana do głównych cech charakterystycznych chorób nowotworowych i często wiąże się z występowaniem oporności na leczenie. Białka z rodziny BCL2 uważa się za kluczowe regulatory apoptozy. Liczne badania wskazują na deregulację ekspresji tych białek w nowotworach wywodzących się z układu chłonnego. W komórkach przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) wykazano nadekspresję antyapoptotycznego białka BCL2 stanowiącego jeden z głównych mechanizmów oporności komórek nowotworowych na apoptozę. Dotychczasowe próby zahamowania ekspresji bądź aktywności tego białka z wykorzystaniem antysensownych oligonukleotydów lub niespecyficznych inhibitorów nie przyniosły jednak spodziewanych rezultatów. Opracowanie specyficznego inhibitora białka BCL2, wenetoklaksu, może być przełomem w leczeniu opornych i nawrotowych postaci CLL. W niniejszej publikacji omówiono mechanizmy działania, aktywność kliniczną i profil działań niepożądanych leków z grupy inhibitorów BCL2.

**Słowa kluczowe:** przewlekła białaczka limfocytowa, terapia celowana, BCL2, wenetoklaks, apoptoza

*Hematologia 2017; 8, 1: 20–32*

### Abstract

The ability to avoid apoptosis is regarded as one of the main hallmarks of neoplastic diseases and is often related to therapy resistance. Proteins of the BCL2 family are known as key regulators of apoptosis. Numerous research points to their expression deregulation in lymphoid derived neoplastic diseases. BCL2 was shown to be upregulated in chronic lymphocytic leukemia (CLL) cells and identified as key mechanism responsible for resistance towards apoptosis. Up until now, conducted trials aimed at targeting the proteins expression or its activity with oligonucleotides or unspecific inhibitors did not meet the expectations. Development of a specific BCL2 inhibitor, venetoclax, may be a potential breakthrough in the therapy of relapsed and refractory CLL. In this publication the mechanism of action, clinical effectiveness and adverse event profile of BCL2 inhibitors treatment is discussed.

**Key words:** chronic lymphocytic leukemia, targeted therapy, BCL2, venetoclax, apoptosis

*Hematologia 2017; 8, 1: 20–32*

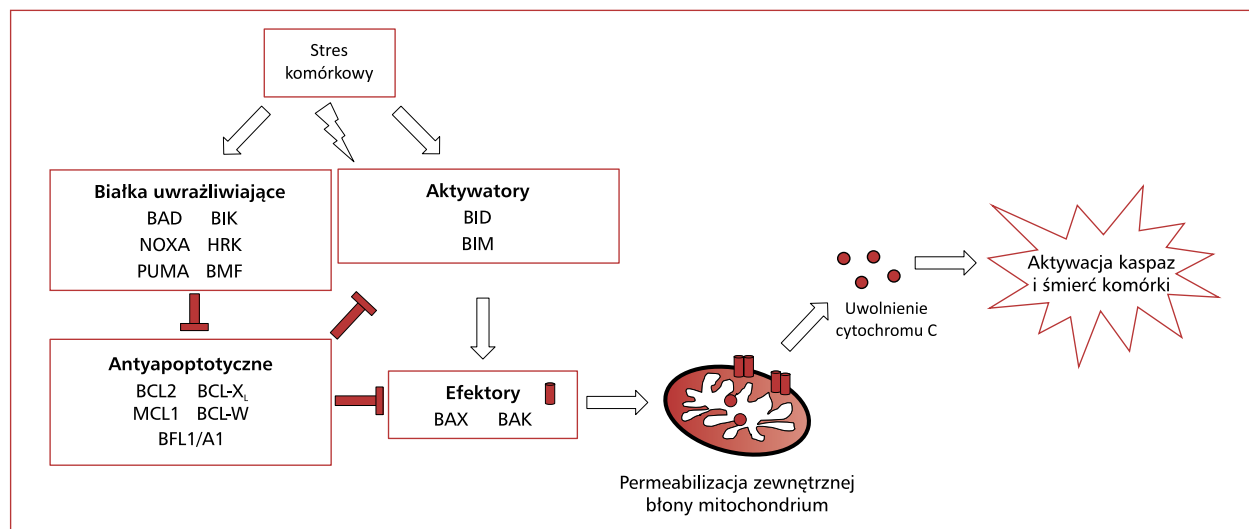
## Wprowadzenie

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) jest uważana za chorobę o indolentnym charakterze u większości chorych, jednak w grupie pacjentów obarczonych występowaniem niekorzystnych rokowniczo zmian cytogenetycznych lub molekularnych (m.in. delecja 17p13 lub mutacja *TP53*) przebieg kliniczny choroby może być niepomyślny [1–3]. Mimo wprowadzenia do terapii CLL leków z grupy inhibitorów szlaku sygnałowego receptora limfocyta B (BCR, *B-cell receptor*), między innymi ibrutynibu oraz idelalizybu, które znacznie poprawiły rokowanie u chorych z defektem szlaku białka p53, w części przypadków dochodzi do selekcji klonów opornych i ostatecznie szybkiej progresji choroby [4–8]. Zdolność do unikania apoptozy zalicza się do głównych cech charakterystycznych chorób nowotworowych i często jest ona związana z niepowodzeniem terapii [9]. Wykazano, że powszechnym mechanizmem hamującym apoptozę komórek CLL jest nadekspresja

antyapoptotycznego białka BCL2 (*B-cell lymphoma 2*) [10, 11]. Najnowsze wyniki badań wskazują, że zahamowanie aktywności powyższego białka stanowi obiecujący cel terapeutyczny w nawrotowych i opornych postaciach CLL.

## Rodzina białek BCL2 jako potencjalny cel terapeutyczny

Poszczególne białka z rodziny BCL2 są zdolne zarówno do inicjowania (białka proapoptotyczne), jak i hamowania (białka antyapoptotyczne) drogi wewnątrzpochodnej apoptozy poprzez wzajemne hamowanie lub pobudzanie swojej aktywności. W prawidłowej komórce białka te znajdują się w stanie równowagi, jednak w wyniku uszkodzenia DNA lub innych czynników stresu komórkowego, prowadzących między innymi do aktywacji szlaku białka p53, równowaga ta zostaje przesunięta w kierunku inicjacji apoptozy (ryc. 1) [12]. Cechą charakterystyczną struktury białek z rodziny BCL2 jest występowanie przynajmniej jednej domeny



**Rycina 1.** Zachowanie równowagi między białkami antyapoptocznymi, białkami uwrażliwiającymi oraz aktywatorami z rodziny BCL2 umożliwia prawidłowe funkcjonowanie komórki. Ponadto białka antyapoptotyczne, wiążąc aktywatory oraz efekторы, uniemożliwiają inicjację procesu apoptozy. W wyniku zadziałania czynnika stresowego równowaga zostaje zaburzona, prowadząc do wzrostu ekspresji i aktywacji białek uwrażliwiających, które, wiążąc się z białkami antyapoptocznymi, prowadzą do uwolnienia związanych dotychczas aktywatorów i efektorów. Dimeryzacja aktywowanych efektorów na zewnętrznej błonie mitochondrialnej prowadzi do jej permeabilizacji i translokacji cytochromu C do cytoplazmy, gdzie dochodzi do aktywacji układu kaspaz prowadzących ostatecznie do śmierci komórki

**Figure 1.** Preservation of balance between antiapoptotic, sensitizing and activating proteins of the BCL2 family enable proper cell functioning. Moreover, antiapoptotic proteins by binding to the activators and effectors prevent the initiation of apoptosis. Action of stress factors increases the expression and activation of the sensitizing proteins, what disturbs the balance by freeing the activators and effectors bound so far on the antiapoptotic proteins. Dimerization of the activated effectors on the outer mitochondrial membrane leads to its permeabilization and translocation of the cytochrome c to the cytoplasm, where it activates the caspase system leading ultimately to cell death

BCL2-homologicznej (BH). Białka antyapoptotyczne (BCL2, BCL-X<sub>L</sub>, MCL1, BCL-W i BFL1/A1) składają się z czterech domen BH tj. BH1, BH2, BH3 i BH4. Do proapoptotycznych białek rodziny BCL2 są zaliczane białka zawierające pojedynczą domenę BH3. Wśród nich można wyróżnić tak zwane białka uwrażliwiające (BAD, BIK, NOXA, HRK, PUMA, BMF), które, wiążąc się z białkami antyapoptotycznymi (w tym BCL2), powodują uwolnienie związanych na nich proapoptotycznych aktywatorów szlaku BCL2 (BID, BIM) [10, 13]. Białka BID i BIM wiążą się do wielodomenowych efektorów szlaku BCL2 zaliczanych do rodziny białek BAX [13]. Do tej grupy należą dwa białka (BAX oraz BAK) składające się z trzech domen (BH1, BH2, BH3), które w wyniku allosterycznych zmian strukturalnych po związaniu się z białkami BID i BIM tworzą hetero- lub homodimeryczne kanały prowadzące do wzrostu przepuszczalności zewnętrznej błony mitochondrialnej, z następowym zaburzeniem potencjału błony mitochondrialnej i towarzyszącym uwolnieniem cytochromu C i aktywacją układu kaspaz prowadzących ostatecznie do apoptozy [14–16].

Białka uwrażliwiające nie są zdolne do bezpośredniego aktywowania białek BAX ani BAK, natomiast poprzez hamowanie aktywności białek antyapoptotycznych przesuwają równowagę komórki w kierunku apoptozy [17, 18]. Ponadto wielodomenowe białka antyapoptotyczne z rodziny BCL2, poprzez bezpośrednie wiązanie się do białek BAX oraz BAK, zapobiegają ich oligomeryzacji i tworzeniu się kanałów permeabilizujących błonę mitochondrialną [19]. Ekspresja poszczególnych przedstawicieli rodziny BCL2 w zależności od typu komórki jest zróżnicowana. W przypadku limfocytów B głównym białkiem antyapoptotycznym jest BCL2, natomiast w przypadku krwinek płytkowych jest nim BCL-X<sub>L</sub> [20].

Szacuje się, że nadekspresja białka BCL2 występuje w około 95% przypadków CLL, przy czym jest ona wyższa w komórkach nowotworowych wyizolowanych z węzłów chłonnych niż z krwi obwodowej [21, 22]. Do nadekspresji białka BCL2 w komórkach CLL może dochodzić poprzez hipometylację genu *BCL2*, utratę regulatorowych zdolności miR-15a oraz miR-16-1 w przypadku delecji długiego ramienia chromosomu 13 (delecja 13q) oraz w wyniku translokacji genowych z udziałem genu *BCL2* lub aktywacji innych szlaków sygnałowych [21–26]. Metodą zwaną profilowaniem BH3, polegającą na pomiarze potencjału komórek do inicjacji apoptozy poprzez określenie proporcji poszczególnych białek z rodziny BCL2

w komórce, wykazano, że komórki CLL są w stanie ciągłej gotowości do rozpoczęcia tego procesu. Wiąże się to z równoległym występowaniem dużych ilości proapoptotycznego białka BIM związanego z białkiem BCL2, które jednak pozostają we wzajemnej równowadze [10, 13]. Zahamowanie wiązania białka BIM do BCL2, poprzez użycie tak zwanych inhibitorów BCL2 wiążących się do jego domeny BH3, stanowi potencjalny mechanizm działania leków blokujących aktywność szlaku BCL2 i przesuwa równowagę w kierunku apoptozy w sposób niezależny od białka p53 [27, 28].

### Strategie inhibicji aktywności BCL2

Pierwszą próbą zahamowania aktywności białka BCL2 było wykorzystanie antysensownych nukleotydów. Oblimersen, oligonukleotyd skierowany przeciwko mRNA *BCL2*, był zdolny do obniżenia ekspresji BCL2 w badaniach *in vitro*, jednak w badaniach *in vivo* wykazano, że nie osiągał on założonego celu terapeutycznego [29, 30]. Obniżenie ekspresji BCL2 wynikało raczej z pośredniego wpływu uwalnianych w trakcie podawania leku cytokin. Hipotezę tę może potwierdzać występowanie zespołu uwalniania cytokin (hipotonia, dreszcze) u części chorych z nawrotową i oporną postacią CLL leczonych tym związkiem. Monoterapia oblimersenem charakteryzowała się odsetkiem obiektywnych odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) na poziomie zaledwie 8% [31]. Dalszych badań zaprzestano po wykazaniu braku różnic w całkowitym przeżyciu (OS, *overall survival*) w badaniu III fazy służącym porównaniu schematu leczenia cyklofosfamidem, fludarabiną i oblimersenem ze schematem cyklofosfamid, fludarabina u chorych z nawrotową i oporną postacią CLL [32].

Kolejnym krokiem w projektowaniu inhibitorów szlaku BCL2 były próby zablokowania interakcji białko–białko między poszczególnymi członkami rodziny BCL2. Główny cel stanowiło zahamowanie antyapoptotycznego białka BCL2 poprzez opracowanie BH3-mimetyków, które po związaniu cząsteczki BCL2 prowadziłyby do uwolnienia proapoptotycznych białek BIM i BAD z następową aktywacją białek efektorowych BAX oraz BAK. Ze względu na wysoką homologię struktury poszczególnych członków rodziny BCL2 uzyskanie związku wysoce specyficznego w stosunku do BCL2 okazało się niezmiernie trudne [33]. Jedynie kilka związków przeszło do fazy badań klinicznych z udziałem pacjentów z rozpoznaniem CLL.

Jednym z takich związków jest obatoklaks (GX15-070) — paninhibitor białek BCL2. W stęże-

niach mikromolarnych wiąże się do BCL2, BCL-X<sub>L</sub>, BCL-W oraz MCL1, prowadząc do apoptozy zależnej od białek BAX oraz BAK [34, 35]. Niemniej, wygaszenie ekspresji BAK i BAX nie prowadzi do całkowitego zahamowania apoptozy w komórkach poddanych działaniu obatoklaksu, co może wynikać z dodatkowej aktywacji innych, jak dotąd nieokreślonych, szlaków i mechanizmów prowadzących do śmierci komórki nowotworowej [36, 37]. Monoterapia obatoklaksem w badaniu I fazy okazała się mało skuteczna, przy czym uzyskano ORR zaledwie 4% (1 częściowa remisja [PR, *partial remission*]). Ponadto podanie leku u części pacjentów prowadziło do rozwoju objawów neurologicznych, tj. ataksji, somnolencji czy nadmiernej euforii, które zmuszały do zmiany dawkowania leku lub przedwczesnego zakończenia leczenia [38]. Terapia skojarzona obatoklaksem z fludarabiną i rytuksymabem w badaniu I fazy pozwoliła na uzyskanie PR u 54% pacjentów z oporną i nawrotową postacią CLL [39].

Pierwszym specyficznym BH3-mimetykiem zdolnym do indukcji apoptozy wyłącznie poprzez aktywację białek BAX oraz BAK był ABT-737 [40]. Związek ten w stężeniach nanomolarnych wiąże się do BCL2, BCL-X<sub>L</sub> oraz BCL-W, jednak charakteryzuje się słabym powinowactwem do białek MCL1 oraz BFL1. Ze względu na słabą biodostępność ABT-737 nawet po podaniu dożylnym (słaba rozpuszczalność w wodzie) nie zakwalifikowano go do badań klinicznych [40]. Struktura chemiczna ABT-737 stanowiła podstawę do opracowania związku drugiej generacji — nawitoklaksu (ABT-263), który charakteryzuje się porównywalną specyficznością oraz skutecznością w badaniach *in vitro* w stosunku do białek antyapoptotycznych rodziny BCL2, jednak jest związkiem biodostępnym po podaniu drogą doustną [41, 42]. W badaniach I fazy związek ten okazał się skuteczny klinicznie [43, 44]. W badaniu Roberts i wsp. [43] z udziałem 29 pacjentów z oporną i nawrotową postacią CLL monoterapia nawitoklaksem charakteryzowała się ORR na poziomie 31% (9 pacjentów z PR), przy czym u 7 pacjentów stwierdzono stabilizację choroby (SD, *stable disease*) w okresie dłuższym niż 6 miesięcy. Mediana czasu wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) wynosiła 25 miesięcy. Odpowiedź na leczenie obserwowano również u pacjentów charakteryzujących się opornością na fludarabinę lub obecnością delecji 17p13. Kombinacja rytuksymabu z nawitoklaksem podawanym przez 12 tygodni lub do czasu progresji choroby skutkowała ORR, odpowiednio, na poziomie 55% i 70% w porównaniu z ORR 35% uzyskanym podczas monoterapii rytuksymabem [45]. Ze względu na

przedwczesne zakończenie badania przez sponsora nie są znane mediany PFS oraz OS [45]. Mimo obiecującej aktywności przeciw CLL nawitoklaks prowadził do rozwoju zależnej od dawki trombocytopenii III–IV stopnia według CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) u około 30% pacjentów [43]. Wykazano, że mechanizmem odpowiedzialnym za obserwowane trombocytopenie jest równoległe zahamowanie przez lek aktywności BCL-X<sub>L</sub> [43]. W konsekwencji małopłytkowości często konieczne było zmniejszenie terapeutycznej dawki leku, co prawdopodobnie prowadziło do obniżenia potencjalnej skuteczności klinicznej nawitoklaksu [43–47].

## Wenetoklaks

### Wyniki badań przedklinicznych

Souers i wsp. [48] jako pierwsi zsyntetyzowali związek zaliczany do BH3-mimetyków, biodostępny drogą doustną i zdolny do wysoce selektywnego wiązania BCL2. Wenetoklaks (ABT-199, GDC-0199) w stężeniach nanomolarnych selektywnie blokuje działanie BCL2, natomiast wiązanie do BCL-X<sub>L</sub> oraz BCL-W obserwowano dopiero w wielokrotnie większych dawkach [48]. Związek ten nie wykazuje powinowactwa wobec białka MCL1. W komórkach CLL wenetoklaks powoduje dysocjację białka BIM od BCL2, prowadząc do apoptozy zależnej od białek BAK oraz BAX [48–50]. W badaniach *in vitro* dowiedziono ponadto, że lek ten cechuje istotnie wyższy potencjał w stosunku do komórek CLL z obecnością delecji 17p13 lub mutacji *TP53* w porównaniu z komórkami z innymi aberracjami cytogenetycznymi [51]. Wenetoklaks jest również skuteczny w indukcji apoptozy komórek CLL wyizolowanych z szpiku kostnego, węzłów chłonnych oraz krwi obwodowej [51]. W badaniach wykazano, że lek wywołuje również apoptozę w prawidłowych, nie-transformowanych limfocytach B, natomiast efekt ten nie jest prawdopodobnie obecny w komórkach prekursorowych limfocytów [49]. Wyniki badań aktywności wenetoklaksu w stosunku do komórek linii mieloidalnych nie są jednoznaczne, udowodniono jednak, że lek ten może również prowadzić do ich apoptozy. Pośrednio tłumaczy to występowanie neutropenii podczas terapii wenetoklaksem u części pacjentów, a także odpowiedzi klinicznej u chorych na ostrą białaczką szpikową [49, 52, 53].

### Wenetoklaks w monoterapii

W badaniach klinicznych potwierdzono znaczący potencjał monoterapii wenetoklaksem w leczeniu CLL (tab. 1). Podanie pojedynczej dawki leku

**Tabela 1.** Wykaz najważniejszych opublikowanych wyników badań klinicznych wenetoklaksu oraz ich krótka charakterystyka  
**Table 1.** List of the most important published venetoclax clinical trials and their brief characteristics

Badanie	Faza	n	Schemat wenetoklaks +	ORR/CR (%)	PFS mediana (mies.)	Działania niepożądane (I–IV°/III–IV° wg CTCAE) (%)		Inne istotne działania niepożądane (I–IV°/III–IV°) oraz SAE (%)	
						Neutropenia	Anemia		
Roberts i wsp. (2016) [54]	Ib/II	116	Monoterapia	79/20	25 u 56 chorych	45/41	25/12	21/12	Biegunka (52/2), infekcja górnych dróg oddechowych (48/1), nudności (47/2), zmęczenie (40/3); SAE: gorączka neutropeniczna (6), zapalenie płuc (4), infekcja górnych dróg oddechowych (3), ITP (3), TLS (3)
Stilgenbauer i wsp. (2016) [57]	II	107	Monoterapia	79/7,5	NR	43/40	27/18	19/15	Zaburzenia przewodów pokarmowych (63/7), infekcje (71/20); SAE: gorączka (7), AIHA (7), zapalenie płuc (6), gorączka neutropeniczna (6), TLS (5)
Jones i wsp. (2016) [64]	II	64 43 po IBR 21 po IDE	Monoterapia	67/2 IBR 48/0 IDE	NR	36/31	36/22	25/16	Biegunka (42/NR), nudności (41/NR), zmęczenie (31/NR); SAE: gorączka neutropeniczna (n = 6), zapalenie płuc (n = 5), niewydolność wielonarządowa (n = 2), wstrząs septyczny (n = 2), hiperkaliemia (n = 2)
Seymour i wsp. (2016) [56]	Ib/II	49	Rytuksymab	86/51	NR	55/53	24/10	22/16	Zaburzenia przewodów pokarmowych (92/6), w tym biegunka (55/2) i nudności (51/0), reakcje związane z podaniem leku (7/1/6), infekcje górnych dróg oddechowych (57/0); SAE: gorączka (12), gorączka neutropeniczna (10), infekcje dolnych dróg oddechowych (3), zapalenie płuc (3)

n (number of patients) — liczba pacjentów; ORR (overall response rate) — odsetek obiektywnych odpowiedzi; CR — całkowita remisja; PFS (progression-free survival) — czas wolny od progresji; CTCAE — Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAE (serious adverse event) — ciężkie zdarzenie niepożądane; ITP (immune thrombocytopenia) — małopłytkowość immunologiczna; TLS (tumor lysis syndrome) — zespół lizy guza; NR (not reported) — nie raportowano; AIHA (autoimmune hemolytic anemia) — niedokrwistość autoimmunohemolityczna; IBR (ibrutinib) — ibrutinib; IDE (idelalisib) — idelalisib

3 chorym (100 mg i 200 mg) skutkowało gwałtownym zmniejszeniem limfadenopatii oraz ponad 95-procentową redukcją limfocytozy u 2 chorych w czasie 24 godzin od rozpoczęcia leczenia. We wszystkich przypadkach obserwowano wzrost biochemicznych markerów zespołu lizy guza (TLS, *tumor lysis syndrome*), które u jednego z pacjentów doprowadziło do rozwoju zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*) [48]. W badaniu I fazy w grupie 56 pacjentów z nawrotową i oporną CLL oraz chłoniakiem z małych limfocytów (SLL, *small lymphocytic lymphoma*) zaobserwowano 10 (18%) istotnych klinicznie TLS, w tym jeden przypadek nagłego zgonu po zwiększeniu dawki do 1200 mg oraz jeden przypadek ostrej niewydolności nerek wymagającej terapii nerkozastępczej [54]. Znacznie większa od przewidywanej aktywność leku, a szczególnie 2 przypadki zgonów w mechanizmie TLS w początkowych etapach badań klinicznych, były powodem zmiany sposobu dawkowania wenetoklaksu [48, 54–56]. Po modyfikacji protokołu badania leczenie wenetoklaksem rozpoczynano od testowej dawki 20 mg leku, a następnie cotygodniowo ją zwiększano (od 20 mg, poprzez 50 mg, 100 mg, 200 mg, aż do maksymalnej dawki 400 mg 1 ×/d.), co skutecznie zapobiegło rozwojowi klinicznie istotnych przypadków TLS.

Ostatecznie do badania I fazy (M12-175) zakwalifikowano 116 pacjentów z nawrotową i oporną postacią CLL oraz SLL [54]. Mediana wcześniejszych linii leczenia wynosiła 3 (zakres 3–11), przy czym 39% pacjentów charakteryzowało się opornością na ostatnią linię leczenia. Ponadto u 89% pacjentów występowała przynajmniej jedna niekorzystna cecha kliniczno-patologiczna, tj. oporność na fludarabinę, delecja 17p13, delecja 11q22-23, niezmutowany status genów segmentu V zmiennego łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IgVH, *immunoglobulin variable heavy chain*) lub masywna limfadenopatia. U 71% chorych stwierdzano występowanie dwóch i więcej powyższych cech. W badanej grupie pacjentów wenetoklaks charakteryzował się skutecznością we wszystkich testowanych dawkach (200–1200 mg). W kohorcie chorych, którym zwiększano dawkę (56 pacjentów), ORR wyniósł 77%, przy czym u 30% pacjentów stwierdzono całkowitą remisję (CR) lub całkowitą remisję bez pełnej regeneracji morfologii (CRi, *CR with incomplete count recovery*). W kohorcie, w której docelowa dawka wenetoklaksu wynosiła 400 mg/dobę (60 pacjentów, kohorta ekspansyjna), stwierdzono ORR na poziomie 82%, w tym 10% CR/CRi. Należy zaznaczyć, że odsetek pacjentów

osiągających CR może być niedoszacowany w tej ostatniej grupie ze względu na krótki czas obserwacji (mediana czasu do uzyskania CR wynosi 6 miesięcy). Całościowa analiza obu grup pacjentów wykazała ORR na poziomie 79% z 20-procentowym odsetkiem CR/CRi [54]. U 17 chorych z CR/CRi, metodą cytometrii przepływowej, określono status choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) w szpiku kostnym. Nie stwierdzono MRD u 6 (35%) badanych pacjentów, co stanowiło 5% wszystkich 116 uczestników badania. Wenetoklaks w monoterapii okazał się również skuteczny w grupie pacjentów z obecnością delecji 17p13 (71% ORR, 16% CR/CRi), opornością na fludarabinę (79% ORR, 16% CR/CRi), niezmutowanym IgVH (76% ORR, 17% CR/CRi) i masywną limfadenopatią (78% ORR, 8% CR/CRi). Mediana PFS w kohorcie, w której zwiększano dawkę, wynosiła 25 miesięcy, natomiast w podgrupie chorych z obecnością delecji 17p13 — 15 miesięcy. Ze względu na krótki okres obserwacji nie analizowano PFS w grupie chorych, którzy otrzymali docelową dawkę 400 mg. W badaniu zanotowano progresję choroby u 41 pacjentów (35%), przy czym transformacja Richtera (RT, *Richter's transformation*) była przyczyną niepowodzenia terapii u 18 osób (16%). U 11 chorych RT stwierdzono w okresie roku od rozpoczęcia leczenia, natomiast u 10 z 18 chorych przy kwalifikacji do badania stwierdzono obecność delecji 17p13 [54]. W chwili publikacji wyników badania 51 pacjentów (44%) kontynuowało leczenie wenetoklaksem, natomiast u pozostałych przerwano terapię z powodu progresji choroby (35%), nietolerancji leczenia i działań niepożądanych (11%) lub kwalifikacji do procedury przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku kostnego (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) (5%) [54].

Skuteczność monoterapii wenetoklaksem w grupie 107 chorych z nawrotową i oporną postacią CLL z obecnością delecji 17p13 lub mutacji *TP53* wykazano w badaniu II fazy (M13-982) [57]. Mediana wcześniejszych linii leczenia wynosiła 2 (zakres 1–10). Badana grupa charakteryzowała się ponadto występowaniem innych niekorzystnych czynników rokowniczych, między innymi oporności na fludarabinę (44%) oraz bendamustynę (70%). Mediana czasu obserwacji w tym badaniu wyniosła 12,1 miesiąca (zakres 0,03–21,5). W ocenie skuteczności klinicznej wykazano ORR 79%, w tym 7,5% CR/CRi. Ponadto, u 18 spośród 45 (17%) analizowanych chorych nie wykryto MRD w krwi obwodowej, natomiast u 6 spośród 10 badanych chorych

wykazano ujemny wynik badania MRD również w szpiku kostnym. Roczny odsetek PFS oraz OS wynosił odpowiednio 72% i 86,7%. W trakcie obserwacji 37 pacjentów zakończyło leczenie wenetoklaksem. U 22 chorych stwierdzono progresję CLL, w tym 11 przypadków RT. U pozostałych pacjentów lek odstawiono z powodu działań niepożądanych (9), wycofania zgody na udział w badaniu (2), braku współpracy (1), oraz wykonania allo-HSCT (3 chorych). Do czasu publikacji wyników badania 18 chorych zmarło (14 z powodu progresji choroby, 4 z powodu działań niepożądanych) [57].

Najistotniejszy postęp w leczeniu CLL w ostatnich latach stanowiło opracowanie i następnie wprowadzenie do praktyki klinicznej nowej klasy leków zdolnych do hamowania szlaku sygnałowego BCR, przede wszystkim ibrutynibu oraz idelalazybu [8, 58–61]. Jednak, mimo bardzo dobrej skuteczności tych leków u większości pacjentów, wystąpienie oporności na jeden powyższych leków lub konieczność przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych prowadzi do szybkiej progresji choroby, charakteryzującej się w większości przypadków opornością na klasyczną immunochemioterapię i bardzo złym rokowaniem [61–63]. W przypadku chorych opornych na inhibitory BCR skutecznym postępowaniem ratunkowym może być rozpoczęcie leczenia wenetoklaksem, co wykazano w badaniu II fazy (M14-032) [64]. Do badania kwalifikowano chorych z oporną i nawrotową postacią CLL po niepowodzeniu (działania niepożądane, oporność na terapię) leczenia ibrutynibem (grupa A; 43 pacjentów, 91% opornych) lub idelalazybem (grupa B; 21 pacjentów, 67% opornych). Mediana czasu leczenia wenetoklaksem w grupach A oraz B wynosiła, odpowiednio, 13 (zakres 0,1–18) oraz 9 (zakres 1,3–16) miesięcy. Łącznie leczenie przerwało 20 chorych (16 w grupie A oraz 4 w grupie B), przy czym 14 z powodu progresji choroby, 2 z powodu działań niepożądanych (niewydolność wielonarządowa oraz niewydolność oddechowa), 2 pacjentów zakwalifikowano do allo-HSCT po uzyskaniu PR, jeden pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu, ponadto u jednego chorego stwierdzono oporną na leczenie małopłytkowość immunologiczną. Sześciu pacjentów zmarło (4 z powodu progresji choroby oraz 2 z powodu działań niepożądanych). W ocenie po 24 tygodniach leczenia wenetoklaksem (39 i 21 pacjentów, odpowiednio, w grupach A i B) zanotowano ORR sięgający 67% w grupie A oraz 48% w grupie B. Tylko jeden pacjent leczony uprzednio ibrutynibem uzyskał CR. W badaniu nie osiągnięto mediany PFS ani OS, natomiast autorzy szacują PFS i OS po roku na, odpowiednio, 72% i 90% [64].

### Wenetoklaks w terapii skojarzonej

W badaniach w układach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że inhibitory BCL2 (nawitoklaks oraz wenetoklaks) działały synergistycznie z przeciwciałami anti-CD20, cytostatykami, inhibitorami kinaz tyrozynowych, steroidami oraz inhibitorami proteasomu w leczeniu różnych nowotworów hematologicznych [12]. Dotychczas najlepiej zbadano skuteczność skojarzenia wenetoklaksu z rytuksymabem. W badaniu fazy Ib/II (M13-365) wzięło udział 49 pacjentów z nawrotową i oporną postacią CLL oraz SLL (tab. 1) [56]. W pierwszej części badania analizowano tolerancję leczenia wenetoklaksem, rozpoczynając terapię od dawek 20–50 mg z zamierzeniem osiągnięcia docelowej dawki 200–600 mg (41 pacjentów). Od momentu osiągnięcia założonej dawki wenetoklaksu po tygodniu do leczenia dołączano rytuksymab podawany w pierwszorazowej dawce 375 mg/m<sup>2</sup>, a następnie w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> w miesiącach 2.–6. Docelową dawkę wenetoklaksu ustalono na poziomie 400 mg/dobę i następnie zastosowano ją w opisanym wyżej skojarzeniu z rytuksymabem w grupie kolejnych 8 chorych. Mediana obserwacji wynosiła 28 miesięcy (zakres 1–41 miesięcy). Analiza skuteczności wykazała ORR na poziomie 86% z odsetkiem CR/CRi sięgającym 51%. Ponadto u 28 z 42 analizowanych pacjentów oraz u 20 chorych, którzy uzyskali CR, osiągnięto negatywizację MRD w szpiku kostnym. Szacunkowy 2-letni odsetek PFS oraz OS wynosił, odpowiednio, 82% i 89%, natomiast nie osiągnięto mediany obu badanych parametrów [56]. Do czasu publikacji wyników badania progresję choroby stwierdzono u 11 pacjentów — w 6 przypadkach doszło do progresji CLL (wszyscy chorzy uzyskali PR jako najlepszą odpowiedź), natomiast u 5 chorych stwierdzono RT (najpóźniej do 9. miesiąca od rozpoczęcia leczenia). Ponadto dane z tego badania sugerują, że uzyskanie głębokiej odpowiedzi umożliwia bezpieczne przerwanie leczenia wenetoklaksem. W ramach badania leczenie wstrzymano u 13 pacjentów, którzy osiągnęli głęboką odpowiedź na leczenie (u 12 stwierdzono CR/CRi z ujemną MRD u 10 chorych; u 1 pacjenta wykazano PR z ujemną MRD), przy czym mediana leczenia wenetoklaksem u tych chorych wynosiła 12 miesięcy. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 9,7 miesiąca 8 chorych z tej grupy pozostaje w remisji choroby bez leczenia [56]. U 2 chorych, wyjściowo z obecnością MRD w szpiku kostnym, 24 miesiące po zaprzestaniu leczenia obserwowano cechy bezobjawowej progresji CLL pod postacią narastania MRD we krwi obwodowej oraz wzrostu limfocytozy. W wyniku wznowienia leczenia we-

netoklaksem u obu chorych uzyskano PR. W najbliższym czasie powinny się ukazać pierwsze wyniki oceny skuteczności badania MURANO będącego randomizowanym badaniem III fazy służącym porównaniu terapii 6 cyklami wenetoklaksu z rytuksymabem z podtrzymywaniem wenetoklaksem przez 24 miesiące z terapią 6 cyklami bendamustyną-rytuksymabem u chorych z nawrotową i oporną postacią CLL.

Kombinacja wenetoklaksu, bendamustyny i rytuksymabu w badaniu fazy Ib (GO28440) w grupie 30 chorych z nawrotem CLL wykazała obiecujący ORR wynoszący 96%, przy czym 7 (26%) pacjentów uzyskało CR/CRi [65]. Obinutuzumab, przeciwciało anti-CD20 drugiej generacji, w badaniu I fazy (GP28331) w połączeniu z wenetoklaksem również okazał się dobrze tolerowaną i skuteczną opcją terapeutyczną. Ocena efektów leczenia u 17 pacjentów z nawrotową i oporną postacią CLL dowiodła 100-procentowego ORR, natomiast 4 (23,5%) pacjentów uzyskało CR/CRi [66]. W kolejnym badaniu fazy Ib Jones i wsp. [67] do kombinacji wenetoklaksu oraz obinutuzumabu dołączyli ibrutynib. W badaniach *in vitro* oraz *in vivo* stwierdzono, że wstępne leczenie komórek CLL inhibitorem BCR wzmacnia ich wrażliwość na wenetoklaks poprzez wzrost ekspresji białka BIM [68]. Ponadto taka kombinacja wenetoklaksu z ibrutynibem, ze względu na spadek ekspresji BCL-X<sub>L</sub> oraz MCL1 w komórkach poddanych działaniu tego inhibitora BCR, mogłaby w teorii przełamać

oporność zależną od nadekspresji innych białek antyapoptotycznych z rodziny BCL2 [69]. W badaniu Jones i wsp. [67], stwierdzono odpowiedzi kliniczne (5 PR oraz 1 CR z negatywizacją MRD w szpiku kostnym) u wszystkich 6 chorych, którzy osiągnęli punkt oceny po podaniu 8 cykli leczenia.

### Zarządzanie działaniami niepożądanymi

Dotychczas opublikowane wyniki badań klinicznych pozwalają na wstępne określenie profilu działań niepożądanych podczas terapii wenetoklaksem. Do najbardziej charakterystycznych powikłań należy TLS. W badaniu I fazy (M12-175) TLS wystąpił u 9% pacjentów pod postacią zmian biochemicznych, natomiast u 3% doszło do manifestacji klinicznej [54]. Co niezwykle istotne, w początkowej fazie badań wystąpiły 2 zgony związane z TLS, co było głównie konsekwencją niedoszacowania potencjału cytotoksycznego leku. Zmiana schematu podawania wenetoklaksu polegająca na stopniowym zwiększeniu dawki leku w odstępach cotygodniowych (od 20 mg, poprzez 50 mg, 100 mg, 200 mg, do maksymalnej dawki 400 mg 1 ×/d.) wraz z opracowanym algorytmem postępowania w zależności od ryzyka wystąpienia TLS pozwoliły zminimalizować znaczenie tego powikłania [28, 70]. Zaproponowany podział chorych na trzy grupy ryzyka pozwolił na optymalizację przygotowania pacjenta przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem (tab. 2). Pacjenci obciążeni wysokim ryzykiem rozwoju

**Tabela 2.** Stratyfikacja chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową względem ryzyka rozwoju zespołu lizy guza (TLS) wraz z proponowaną profilaktyką przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem

**Table 2.** Chronic lymphocytic leukemia patient stratification regarding the risk of tumor lysis syndrome (TLS) development and recommended prophylaxis prior to venetoclax treatment initiation

Grupa ryzyka	Określenie czynników ryzyka	Zalecane leczenie profilaktyczne	Zalecane badania TLS
Niskie	Wszystkie węzły < 5 cm i limfocytoza < 25 G/l	2–3 dni przed rozpoczęciem leczenia Doustnie 1,5–2 l płynów/d. Allopurinol	Przed leczeniem oraz po każdym cyklu miareczkowania 8 i 24 h po pierwszych dawkach 20 mg i 50 mg
Pośrednie	Jakikolwiek węzeł 5–10 cm lub limfocytoza ≥ 25 G/l	2–3 dni przed rozpoczęciem leczenia Doustnie 1,5–2 l płynów/d. Allopurinol Do rozważenia płyny dożylnie	Przed leczeniem oraz po każdym cyklu miareczkowania 8 i 24 h po pierwszych dawkach 20 mg i 50 mg
Wysokie	Jakikolwiek węzeł ≥ 5 cm i limfocytoza ≥ 25 G/l lub jakikolwiek węzeł ≥ 10 cm, lub klirens kreatyniny < 80 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	2–3 dni przed rozpoczęciem leczenia Doustnie 1,5–2 l płynów/d. Allopurinol (ewentualnie rasburykaza) Nawodnienie dożylnie (150–200 ml/h)	Przed leczeniem oraz po każdym cyklu miareczkowania 4, 8, 12 i 24 h po pierwszych dawkach 20 mg i 50 mg, następnie po każdym cyklu miareczkowania w 8. i 24. h po dawce leku



TLS (węzeł chłonny o rozmiarze > 10 cm lub węzeł chłonny o rozmiarze > 5 cm i limfocytoza > 25 G/l, lub klirens kreatyniny < 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) powinni otrzymać nawodnienie dożylnie oraz być leczeni allopurinolem 2–3 dni przed rozpoczęciem terapii. W przypadku wysokiego wyjściowego stężenia kwasu moczowego należy rozważyć podanie rasbirykazy. Przewlekła choroba nerek ani upośledzenie czynności wydalniczej nerek nie stanowi przeciwwskazania do podania wenetoklaksu. Przed każdym kolejnym zwiększeniem dawki należy wykonać badania kontrolne parametrów morfologii oraz lizy guza [54].

Analiza powikłań hematologicznych w grupie 330 pacjentów z badań klinicznych faz I–II wykazała, że neutropenia była najczęstszym powikłaniem hematologicznym, obserwowanym u 38% chorych. Neutropenia III i IV stopnia według CTCAE wystąpiła u 35% pacjentów i była równocześnie najczęstszą przyczyną zmniejszenia dawki leku (5%) lub przerwy w leczeniu (4%), natomiast nie była ona nigdy przyczyną zakończenia leczenia wenetoklaksem. U 41% pacjentów z neutropenią stosowano czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) [70]. W przypadku braku jawnych cech infekcji zaleca się tymczasowe odstawienie wenetoklaksu w przypadku bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC, *absolute neutrophil count*) poniżej 0,5 G/l. W przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej (szacunkowa częstość 4,7–6%) zaleca się czasowe odstawienie leku i wznowienie terapii w tej samej dawce po ustąpieniu powikłania. W przypadku nawrotowych gorączek neutropenicznych zaleca się zmniejszenie dawki leku. Niemniej, mimo stosunkowo często występującej w badaniach I i II fazy neutropenii, powikłania infekcyjne nie stanowiły poważnego problemu klinicznego podczas leczenia wenetoklaksem. Infekcje stwierdzono łącznie u 228 spośród 330 (69%) analizowanych pacjentów, przy czym do najczęstszych należały infekcje górnych dróg oddechowych (23%), zapalenie płuc (11%) oraz zapalenie gardła (10%) [70]. Infekcje oportunistyczne obserwowano łącznie u 11 (3%) chorych.

Niedokrwistość oraz małopłytkowość jakiegokolwiek stopnia obserwowano u 30% i 19% chorych, natomiast powikłania te w III i IV stopniu według CTCAE występowały, odpowiednio, u 16% i 14% chorych [70]. Warto zaznaczyć, że część cytopenii miała charakter autoimmunizacyjny, w tym niedokrwistość autoimmunohemolityczna występowała u 3–5% chorych, a małopłytkowość immunologiczna — u 3% pacjentów [54, 57, 70].

Poza wyżej omówionymi do często spotykanych powikłań monoterapii wenetoklaksem,

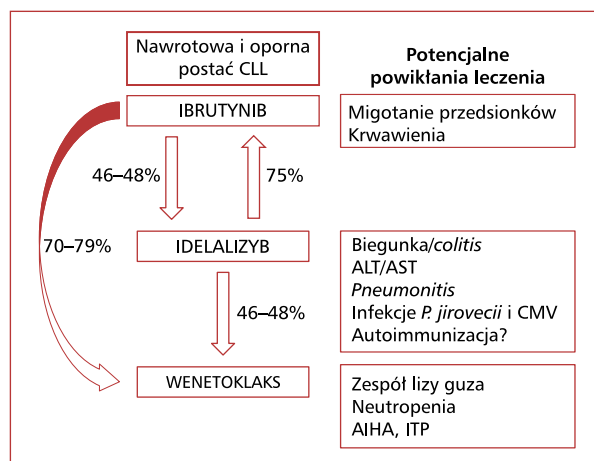
głównie I i II stopnia według CTCAE, zalicza się biegunki (do 52%), nudności (do 47%), zmęczenie (do 40%), zaparcia oraz wymioty (po 21%) [54, 57]. Warto nadmienić, że wenetoklaks jest metabolizowany przez cytochrom P-450 3A (CYP3A), w związku z czym podawanie go wraz z silnymi inhibitorami tego enzymu może zwiększać ryzyko powikłań leczenia, w tym szczególnie groźnego TLS. Ma to szczególne znaczenie podczas początkowego zwiększania dawki wenetoklaksu, dlatego inhibitory CYP3A powinny być całkowicie odstawięone we wstępnym okresie leczenia. Również po osiągnięciu docelowej dawki leku nie zaleca się jednoczesowego stosowania silnych i pośrednich inhibitorów CYP3A (ketokonazol, itraconazol, flukonazol, cymetydyna, klarytromycyna, erytromycyna, kwas walproinowy, gabapentyna, diltiazem, werapamil, aprepitant, sok grejfrutowy). W przypadku braku możliwości odstawienia silnych inhibitorów CYP3A należy ograniczyć dawkę wenetoklaksu o 75%, natomiast w przypadku średnio działających inhibitorów — o 50% [71].

### Miejsce wenetoklaksu w terapii CLL

Na podstawie wyników badań M13-982 oraz M13-365 wenetoklaks został zarejestrowany w styczniu 2015 roku przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) do leczenia opornych i nawrotowych postaci CLL z defektem szlaku białka p53 (styczeń 2015 r.) oraz w terapii skojarzonej z rytuksymabem (styczeń 2016 r.). Rejestracja wenetoklaksu przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) nastąpiła w grudniu 2016 roku, ze wskazaniami u dorosłych pacjentów z obecnością delekcji 17p13 lub mutacji *TP53*, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się, oraz u chorych bez delekcji 17p13 lub mutacji *TP53*, u których nie powiodły się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem BCR. Biorąc pod uwagę wysoką skuteczność wenetoklaksu, potwierdzoną w najnowszych wynikach badań klinicznych, należy się spodziewać szybkiej ewolucji zaleceń terapeutycznych towarzystw międzynarodowych oraz krajowych, jak to obserwowano w przypadku ibrutinibu oraz idelalazybu [72, 73]. Szczególnie ważną kwestią jest skuteczność wenetoklaksu u chorych z nawrotową i oporną postacią CLL po niepowodzeniu leczenia inhibitorami BCR. Ta grupa chorych cechuje się niekorzystnym rokowaniem, z medianą OS wynoszącą poniżej 2 lat [63, 74, 75]. Najgorzej rokują chorzy z RT, u których mediana OS nie przekracza 3–6 miesięcy oraz

chorzy z progresją CLL (mediana OS 9–18 miesięcy), natomiast najkorzystniej — chorzy, którzy zaprzestali leczenia inhibitorami BCR w wyniku działań niepożądanych [63, 75]. W świetle dotychczas opublikowanych wyników następną terapią wenetoklaksem zdaje się obecnie najskuteczniejszą opcją terapeutyczną w tej grupie chorych [63, 64].

Dotychczas słabo poznanym zagadaniem pozostają losy pacjentów charakteryzujących się opornością na leczenie wenetoklaksem. Tam i wsp. [76] opublikowali wyniki własnych doświadczeń leczenia tym BH3-mimetykiem 70 pacjentów z oporną i nawrotową postacią CLL. W tej grupie chorych 28 pacjentów zakończyło leczenie wenetoklaksem po osiągnięciu CR. Mediana czasu leczenia wenetoklaksem wynosiła 7,5 miesiąca (zakres 1–38), natomiast mediana liczby wcześniejszych linii leczenia — 4 (zakres 1–12). Ponadto w analizowanej podgrupie pacjentów u 70% stwierdzono defekt szlaku białka p53, a u 88% chorych — niezmutowany status IgVH. Powodami zakończenia leczenia były progresja CLL u 7 pacjentów (25%) i RT u 16 pacjentów (57%) oraz inne przyczyny u kolejnych 5 pacjentów. W okresie obserwacji po zakończonym leczeniu (mediana 12,5 miesiąca; zakres 0–34) mediana PFS w grupie z progresją CLL nie została osiągnięta, natomiast w grupie RT wynosiła 12 miesięcy. W okresie publikacji wyników badania 5 spośród 7 chorych z progresją CLL żyło i było leczonych ibrutynibem (4 pacjentów) lub kortykosteroidami (1 pacjent). Piętnastu pacjentów z RT poddano immunochemioterapii, w tym u 2 chorych przeprowadzono konsolidację za pomocą autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*), a u 2 kolejnych — allo-HSCT. Jeden z pacjentów poddanych allo-HSCT zmarł po 12 miesiącach z powodu powikłań poprzyszczepowych, natomiast drugi pozostaje w remisji od 34 miesięcy. U pacjentów konsolidowanych auto-HSCT doszło do progresji CLL, którą w obu przypadkach skutecznie leczono ibrutynibem [76]. Biorąc pod uwagę wyniki powyższego badania, wydaje się, że nawrót lub niepowodzenie leczenia wenetoklaksem rokuje lepiej niż wznowa u chorych leczonych uprzednio inhibitorami BCR. Ponadto immunochemioterapia lub monoterapia ibrutynibem zdają się pozostawać skutecznymi opcjami terapeutycznymi w tej grupie pacjentów [76]. Optymalizacja terapii u chorych z opornością na inhibitory BCR lub/i wenetoklaks, w tym właściwe skojarzenia i sekwencja leków, pozostaje kwestią otwartą w świetle braku wyników odpowiednich randomizowanych badań klinicznych.



**Rycina 2.** Schemat przedstawiający stan wiedzy na temat sekwencyjnego leczenia nawrotowych i opornych postaci przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) nowymi doustnymi lekami z uwzględnieniem charakterystycznych i najważniejszych działań niepożądanych. Strzałki wskazują kierunek zamiany poszczególnych leków z podaniem odsetka obiektywnych odpowiedzi; ALT — transaminaza alaninowa; AST — transaminaza asparaginianowa; CMV — cytomegalowirus; AIHA — niedokrwistość autoimmunohemolityczna; ITP — małopłytkowość immunologiczna

**Figure 2.** Schematic presenting the current status of knowledge concerning the sequential treatment of relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) using novel oral drugs with emphasis on the characteristic and the most important adverse events. Arrows indicate the direction of agent change giving the overall response rate; ALT — alanine transaminase; AST — aspartate transaminase; CMV — cytomegalovirus; ITP — immune thrombocytopenia; AIHA — autoimmune hemolytic anemia

W przyszłości dalszy postęp wiedzy biologicznej i klinicznej pozwoli prawdopodobnie na indywidualizację terapii CLL na podstawie rokowniczych parametrów kliniczno-patologicznych, profilu chorób towarzyszących oraz wstępnej oceny ryzyka potencjalnych działań niepożądanych określonych metod leczenia u poszczególnych pacjentów (ryc. 2) [60, 61, 77, 78].

## Podsumowanie

Na podstawie dotychczas opublikowanych wyników badań klinicznych można stwierdzić, że wenetoklaks stanowi skuteczną opcję leczenia chorych z nawrotową i oporną postacią CLL, w tym również pacjentów obarczonych bardzo złym rokowaniem związanym z zaburzeniami szlaku białka p53 lub niepowodzeniem terapii inhibitorami BCR.

## Piśmiennictwo

- 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26332019/).
- 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26314781/).
- Białopiotrowicz E, Juszczynski P. Molekularna patogenezą przewlekłej białaczki limfocytowej. *Hematologia.* 2016; 7(4): 273–286.
- Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol.* 2015; 90(5): 446–460, doi: [10.1002/ajh.23979](https://doi.org/10.1002/ajh.23979), indexed in Pubmed: [25908509](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25908509/).
- Rai KR, Jain P. Chronic lymphocytic leukemia (CLL)-Then and now. *Am J Hematol.* 2016; 91(3): 330–340, doi: [10.1002/ajh.24282](https://doi.org/10.1002/ajh.24282), indexed in Pubmed: [26690614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26690614/).
- Stilgenbauer S, Furman RR, Zent CS. Management of chronic lymphocytic leukemia. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2015: 164–175, doi: [10.14694/EdBook\\_AM.2015.35.164](https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2015.35.164), indexed in Pubmed: [25993154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25993154/).
- Coutré SE, Furman RR, Flinn IW, et al. Extended treatment with single-agent ibrutinib at the 420 mg dose leads to durable responses in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(5): 1149–1155, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-16-1431](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1431), indexed in Pubmed: [28073846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28073846/).
- 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/).
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011; 144(5): 646–674, doi: [10.1016/j.cell.2011.02.013](https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013), indexed in Pubmed: [21376230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21376230/).
- 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/).
- Huang Y, Wu JZ, Li JY, et al. Know the enemy as well as the weapons in hand: the aberrant death pathways and therapeutic agents in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Cancer Res.* 2015; 5(8): 2361–2375, indexed in Pubmed: [26396912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26396912/).
- Roberts AW, Huang D. Targeting BCL2 with BH3 mimetics: basic science and clinical application of venetoclax in chronic lymphocytic leukemia and related B cell malignancies. *Clin Pharmacol Ther.* 2017; 101(1): 89–98, doi: [10.1002/cpt.553](https://doi.org/10.1002/cpt.553), indexed in Pubmed: [27806433](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27806433/).
- Letai A, Bassik MC, Walensky LD, et al. Distinct BH3 domains either sensitize or activate mitochondrial apoptosis, serving as prototype cancer therapeutics. *Cancer Cell.* 2002; 2(3): 183–192, indexed in Pubmed: [12242151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12242151/).
- Chittenden T, Flemington C, Houghton AB, et al. A conserved domain in Bak, distinct from BH1 and BH2, mediates cell death and protein binding functions. *EMBO J.* 1995; 14(22): 5589–5596, indexed in Pubmed: [8521816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8521816/).
- Wolter KG, Hsu YT, Smith CL, et al. Movement of Bax from the cytosol to mitochondria during apoptosis. *J Cell Biol.* 1997; 139(5): 1281–1292, indexed in Pubmed: [9382873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9382873/).
- Chittenden T, Harrington EA, O'Connor R, et al. Induction of apoptosis by the Bcl-2 homologue Bak. *Nature.* 1995; 374(6524): 733–736, doi: [10.1038/374733a0](https://doi.org/10.1038/374733a0), indexed in Pubmed: [7715730](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7715730/).
- Zha J, Harada H, Osipov K, et al. BH3 domain of BAD is required for heterodimerization with BCL-XL and pro-apoptotic activity. *J Biol Chem.* 1997; 272(39): 24101–24104, indexed in Pubmed: [9305851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9305851/).
- Cheng EH, Wei MC, Weiler S, et al. BCL-2, BCL-X(L) sequester BH3 domain-only molecules preventing BAX- and BAK-mediated mitochondrial apoptosis. *Mol Cell.* 2001; 8(3): 705–711, indexed in Pubmed: [11583631](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11583631/).
- Kiefer MC, Brauer MJ, Powers VC, et al. Modulation of apoptosis by the widely distributed Bcl-2 homologue Bak. *Nature.* 1995; 374(6524): 736–739, doi: [10.1038/374736a0](https://doi.org/10.1038/374736a0), indexed in Pubmed: [7715731](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7715731/).
- Zhang H, Nimmer PM, Tahir SK, et al. Bcl-2 family proteins are essential for platelet survival. *Cell Death Differ.* 2007; 14(5): 943–951, doi: [10.1038/sj.cdd.4402081](https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4402081), indexed in Pubmed: [17205078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17205078/).
- 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(6): 1820–1828, indexed in Pubmed: [8104532](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8104532/).
- Papakonstantinou G, Verbeke C, Hastka J, et al. bcl-2 expression in non-Hodgkin's lymphomas is not associated with bcl-2 gene rearrangements. *Br J Haematol.* 2001; 113(2): 383–390, indexed in Pubmed: [11380403](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11380403/).
- Hernández-Sánchez M, Rodríguez-Vicente AE, Hernández JÁ, et al. MiRNA expression profile of chronic lymphocytic leukemia patients with 13q deletion. *Leuk Res.* 2016; 46: 30–36, doi: [10.1016/j.leukres.2016.04.008](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2016.04.008), indexed in Pubmed: [27111859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27111859/).
- Roos-Weil D, Nguyen-Khac F, Bernard OA. Chronic lymphocytic leukemia: Time to go past genomics? *Am J Hematol.* 2016; 91(5): 518–528, doi: [10.1002/ajh.24301](https://doi.org/10.1002/ajh.24301), indexed in Pubmed: [26800490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26800490/).
- Itchaki G, Brown JR. The potential of venetoclax (ABT-199) in chronic lymphocytic leukemia. *Ther Adv Hematol.* 2016; 7(5): 270–287, doi: [10.1177/2040620716655350](https://doi.org/10.1177/2040620716655350), indexed in Pubmed: [27695617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27695617/).
- Kieliszek P, Juszczynski P. Deregulacja rodziny białek BCL2 w chłoniakach B-komórkowych - implikacje molekularne, patogenetyczne, kliniczne i terapeutyczne. *Hematologia.* 2012; 3(4): 288–301.
- Nakano K, Vousden KH. PUMA, a novel proapoptotic gene, is induced by p53. *Mol Cell.* 2001; 7(3): 683–694, indexed in Pubmed: [11463392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11463392/).
- Lampson BL, Davids MS. The development and current use of BCL-2 inhibitors for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2017; 12(1): 11–19, doi: [10.1007/s11899-017-0359-0](https://doi.org/10.1007/s11899-017-0359-0), indexed in Pubmed: [28116634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28116634/).
- Ramanarayanan J, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Chanan-Khan A, et al. Pro-apoptotic therapy with the oligonucleotide Genasense (oblimersen sodium) targeting Bcl-2 protein expression enhances the biological anti-tumour activity of rituximab. *Br J Haematol.* 2004; 127(5): 519–530, doi: [10.1111/j.1365-2141.2004.05239.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05239.x), indexed in Pubmed: [15566355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15566355/).
- Schlagbauer-Wadl H, Klosner G, Heere-Ress E, et al. Bcl-2 antisense oligonucleotides (G3139) inhibit Merkel cell carcinoma growth in SCID mice. *J Invest Dermatol.* 2000; 114(4): 725–730, doi: [10.1046/j.1523-1747.2000.00937.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00937.x), indexed in Pubmed: [10733680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10733680/).
- O'Brien SM, Cunningham CC, Golenkov AK, et al. Phase I to II multicenter study of oblimersen sodium, a Bcl-2 antisense oligonucleotide, in patients with advanced chronic lymphocytic

- leukemia. *J Clin Oncol.* 2005; 23(30): 7697–7702, doi: [10.1200/JCO.2005.02.4364](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.4364), indexed in Pubmed: [16186597](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16186597/).
32. O'Brien S, Moore JO, Boyd TE, et al. 5-year survival in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia in a randomized, phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide with or without oblimersen. *J Clin Oncol.* 2009; 27(31): 5208–5212, doi: [10.1200/JCO.2009.22.5748](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.5748), indexed in Pubmed: [19738118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19738118/).
  33. Lessene G, Czabotar PE, Colman PM. BCL-2 family antagonists for cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2008; 7(12): 989–1000, doi: [10.1038/nrd2658](https://doi.org/10.1038/nrd2658), indexed in Pubmed: [19043450](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19043450/).
  34. Pérez-Galán P, Roué G, López-Guerra M, et al. BCL-2 phosphorylation modulates sensitivity to the BH3 mimetic GX15-070 (Obatoclax) and reduces its synergistic interaction with bortezomib in chronic lymphocytic leukemia cells. *Leukemia.* 2008; 22(9): 1712–1720, doi: [10.1038/leu.2008.175](https://doi.org/10.1038/leu.2008.175), indexed in Pubmed: [18596739](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18596739/).
  35. Nguyen M, Marcellus RC, Roulston A, et al. Small molecule obatoclax (GX15-070) antagonizes MCL-1 and overcomes MCL-1-mediated resistance to apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104(49): 19512–19517, doi: [10.1073/pnas.0709443104](https://doi.org/10.1073/pnas.0709443104), indexed in Pubmed: [18040043](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18040043/).
  36. Konopleva M, Watt J, Contractor R, et al. Mechanisms of antileukemic activity of the novel Bcl-2 homology domain-3 mimetic GX15-070 (obatoclax). *Cancer Res.* 2008; 68(9): 3413–3420, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-07-1919](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-1919), indexed in Pubmed: [18451169](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18451169/).
  37. Wei Y, Kadia T, Tong W, et al. The combination of a histone deacetylase inhibitor with the Bcl-2 homology domain-3 mimetic GX15-070 has synergistic antileukemia activity by activating both apoptosis and autophagy. *Clin Cancer Res.* 2010; 16(15): 3923–3932, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-10-0032](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-0032), indexed in Pubmed: [20538760](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20538760/).
  38. O'Brien SM, Claxton DF, Crump M, et al. Phase I study of obatoclax mesylate (GX15-070), a small molecule pan-Bcl-2 family antagonist, in patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2009; 113(2): 299–305, doi: [10.1182/blood-2008-02-137943](https://doi.org/10.1182/blood-2008-02-137943), indexed in Pubmed: [18931344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18931344/).
  39. Brown JR, Tesar B, Yu L, et al. Obatoclax in combination with fludarabine and rituximab is well-tolerated and shows promising clinical activity in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2015; 56(12): 3336–3342, doi: [10.3109/10428194.2015.1048441](https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1048441), indexed in Pubmed: [25971907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25971907/).
  40. van Delft MF, Wei AH, Mason KD, et al. The BH3 mimetic ABT-737 targets selective Bcl-2 proteins and efficiently induces apoptosis via Bak/Bax if Mcl-1 is neutralized. *Cancer Cell.* 2006; 10(5): 389–399, doi: [10.1016/j.ccr.2006.08.027](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.08.027), indexed in Pubmed: [17097561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17097561/).
  41. Tse C, Shoemaker AR, Adickes J, et al. ABT-263: a potent and orally bioavailable Bcl-2 family inhibitor. *Cancer Res.* 2008; 68(9): 3421–3428, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-07-5836](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-5836), indexed in Pubmed: [18451170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18451170/).
  42. Vogler M, Furdas SD, Jung M, et al. Diminished sensitivity of chronic lymphocytic leukemia cells to ABT-737 and ABT-263 due to albumin binding in blood. *Clin Cancer Res.* 2010; 16(16): 4217–4225, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-10-0777](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-0777), indexed in Pubmed: [20601444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20601444/).
  43. Roberts AW, Seymour JF, Brown JR, et al. Substantial susceptibility of chronic lymphocytic leukemia to BCL2 inhibition: results of a phase I study of navitoclax in patients with relapsed or refractory disease. *J Clin Oncol.* 2012; 30(5): 488–496, doi: [10.1200/JCO.2011.34.7898](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.7898), indexed in Pubmed: [22184378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22184378/).
  44. Wilson WH, O'Connor OA, Czuczman MS, et al. Navitoclax, a targeted high-affinity inhibitor of BCL-2, in lymphoid malignancies: a phase 1 dose-escalation study of safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and antitumour activity. *Lancet Oncol.* 2010; 11(12): 1149–1159, doi: [10.1016/S1470-2045\(10\)70261-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70261-8), indexed in Pubmed: [21094089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21094089/).
  45. Kipps TJ, Eradat H, Grosicki S, et al. A phase 2 study of the BH3 mimetic BCL2 inhibitor navitoclax (ABT-263) with or without rituximab, in previously untreated B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2015; 56(10): 2826–2833, doi: [10.3109/10428194.2015.1030638](https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1030638), indexed in Pubmed: [25797560](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25797560/).
  46. Roberts AW, Advani RH, Kahl BS, et al. Phase 1 study of the safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of the BCL2 inhibitor navitoclax in combination with rituximab in patients with relapsed or refractory CD20+ lymphoid malignancies. *Br J Haematol.* 2015; 170(5): 669–678, doi: [10.1111/bjh.13487](https://doi.org/10.1111/bjh.13487), indexed in Pubmed: [25942994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25942994/).
  47. Schoenwaelder SM, Jarman KE, Gardiner EE, et al. Bcl-xL-inhibitory BH3 mimetics can induce a transient thrombocytopenia that undermines the hemostatic function of platelets. *Blood.* 2011; 118(6): 1663–1674, doi: [10.1182/blood-2011-04-347849](https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-347849), indexed in Pubmed: [21673344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21673344/).
  48. Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER, et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med.* 2013; 19(2): 202–208, doi: [10.1038/nm.3048](https://doi.org/10.1038/nm.3048), indexed in Pubmed: [23291630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23291630/).
  49. Khaw SL, Mérino D, Anderson MA, et al. Both leukaemic and normal peripheral B lymphoid cells are highly sensitive to the selective pharmacological inhibition of prosurvival Bcl-2 with ABT-199. *Leukemia.* 2014; 28(6): 1207–1215, doi: [10.1038/leu.2014.1](https://doi.org/10.1038/leu.2014.1), indexed in Pubmed: [24402163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24402163/).
  50. Anderson MA, Deng J, Seymour JF, et al. The BCL2 selective inhibitor venetoclax induces rapid onset apoptosis of CLL cells in patients via a TP53-independent mechanism. *Blood.* 2016; 127(25): 3215–3224, doi: [10.1182/blood-2016-01-688796](https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-688796), indexed in Pubmed: [27069256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27069256/).
  51. Sylvan SE, Skribek H, Norin S, et al. Sensitivity of chronic lymphocytic leukemia cells to small targeted therapeutic molecules: An in vitro comparative study. *Exp Hematol.* 2016; 44(1): 38–49.e1, doi: [10.1016/j.exphem.2015.08.009](https://doi.org/10.1016/j.exphem.2015.08.009), indexed in Pubmed: [26325331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26325331/).
  52. Levenson JD, Phillips DC, Mitten MJ, et al. Exploiting selective BCL-2 family inhibitors to dissect cell survival dependencies and define improved strategies for cancer therapy. *Sci Transl Med.* 2015; 7(279): 279ra40, doi: [10.1126/scitranslmed.aaa4642](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa4642), indexed in Pubmed: [25787766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25787766/).
  53. Pan R, Hogdal LJ, Benito JM, et al. Selective BCL-2 inhibition by ABT-199 causes on-target cell death in acute myeloid leukemia. *Cancer Discov.* 2014; 4(3): 362–375, doi: [10.1158/2159-8290.CD-13-0609](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-0609), indexed in Pubmed: [24346116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24346116/).
  54. 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/).
  55. 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/).
  56. Seymour JF, Ma S, Brander DM, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase

- 1b study. *Lancet Oncol.* 2017; 18(2): 230–240, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30012-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30012-8), indexed in Pubmed: [28089635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28089635/).
57. 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/).
  58. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2013; 369(1): 32–42, doi: [10.1056/NEJMoa1215637](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215637), indexed in Pubmed: [23782158](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23782158/).
  59. O'Brien S, Furman RR, Coutre SE, et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(1): 48–58, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70513-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70513-8), indexed in Pubmed: [24332241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24332241/).
  60. Puła B, Jamroziak K, Lech-Marańda E, et al. Rola idelalizybu w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. *Hematologia.* 2016; 7(3): 217–230, doi: [10.5603/Hem.2016.0019](https://doi.org/10.5603/Hem.2016.0019).
  61. Jamroziak K, Puła B, Walewski J. Current treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Curr Treat Options Oncol.* 2017; 18(1): 5, doi: [10.1007/s11864-017-0448-2](https://doi.org/10.1007/s11864-017-0448-2), indexed in Pubmed: [28185174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28185174/).
  62. Woyach JA. How I manage ibrutinib-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2017; 129(10): 1270–1274, doi: [10.1182/blood-2016-09-693598](https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-693598), indexed in Pubmed: [28096090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28096090/).
  63. Mato AR, Nabhan C, Barr PM, et al. Outcomes of CLL patients treated with sequential kinase inhibitor therapy: a real world experience. *Blood.* 2016; 128(18): 2199–2205, doi: [10.1182/blood-2016-05-716977](https://doi.org/10.1182/blood-2016-05-716977), indexed in Pubmed: [27601462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27601462/).
  64. Jones J, Choi MY, Mato AR et al. Venetoclax (VEN) monotherapy for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who relapsed after or were refractory to ibrutinib or idelalisib in ASH 2016. San Diego, USA, 2016.
  65. Stilgenbauer S, Morschhauser F, Wendtner C, et al. M. Phase 1b study (GO28440) of venetoclax with bendamustine/rituximab or bendamustine/obinutuzumab in patients with relapsed/refractory or previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2016; 128(22): 4393.
  66. Flinn IW, Brunvand M, Choi MY, et al. Safety and efficacy of a combination of venetoclax (GDC-0199/ABT-199) and obinutuzumab in patients with relapsed/refractory or previously untreated chronic lymphocytic leukemia — results from a phase 1b study (GP28331). *Blood.* 2015; 126(23): 494.
  67. Jones JA, Woyach J, Awan FT, et al. Phase 1b results of a phase 1b/2 study of obinutuzumab, ibrutinib, and venetoclax in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood.* 2016; 128(22): 639.
  68. Deng J, Isik E, Fernandes SM, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition increases BCL-2 dependence and enhances sensitivity to venetoclax in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2017 Feb 14, doi: [10.1038/leu.2017.32](https://doi.org/10.1038/leu.2017.32), indexed in Pubmed: [28111464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28111464/).
  69. Cervantes-Gomez F, Lamothe B, Woyach JA, et al. Pharmacological and protein profiling suggests venetoclax (ABT-199) as optimal partner with ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(16): 3705–3715, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-14-2809](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2809), indexed in Pubmed: [25829398](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25829398/).
  70. Seymour JF, Davids MS, Roberts AW, et al. Safety profile of venetoclax monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2016; 128(22): 4395.
  71. Daniel C, Mato AR. BCL-2 as a therapeutic target in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2017; 15(3): 210–218, indexed in Pubmed: [28398276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28398276/).
  72. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. ESMO Guidelines Committee. appendix 6: Chronic lymphocytic leukaemia: eUpdate published online September 2016 (<http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies>). *Ann Oncol.* 2016; 27(suppl5): v143–v144, doi: [10.1093/annonc/mdw359](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw359), indexed in Pubmed: [27664254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27664254/).
  73. 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).
  74. Jain P, Keating M, Wierda W, et al. Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia after discontinuing ibrutinib. *Blood.* 2015; 125(13): 2062–2067, doi: [10.1182/blood-2014-09-603670](https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-603670), indexed in Pubmed: [25573991](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25573991/).
  75. Rogers KA, Ruppert AS, Bingman A, et al. Etiology of ibrutinib therapy discontinuation and outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia. *JAMA Oncol.* 2015; 1(1): 80–87, doi: [10.1001/jamaoncol.2014.218](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2014.218), indexed in Pubmed: [26182309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26182309/).
  76. Tam C, Anderson MA, Ritchie DS, et al. Favorable patient survival after failure of venetoclax (ABT-199/ GDC-0199) therapy for relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood.* 2015; 126(23): 2939.
  77. Touzeau C, Le Gouill S, Mahé B B, et al. Deep and sustained response after venetoclax therapy in a patient with very advanced refractory myeloma with translocation t(11;14). *Haematologica.* 2017; 102(3): e112–e114, doi: [10.3324/haematol.2016.160408](https://doi.org/10.3324/haematol.2016.160408), indexed in Pubmed: [28057737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28057737/).
  78. Mato AR, Hill BT, Lamanna N, et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. *Ann Oncol.* 2017; 28(5): 1050–1056, doi: [10.1093/annonc/mdx031](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx031), indexed in Pubmed: [28453705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28453705/).