

A krónikus limfoid leukémia diagnózisának és terápiájának aktuális kérdései

MUCSI ORSOLYA, NAGY ZSOLT

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Hematológia, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Mucsi Orsolya, Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika, 1085 Budapest, Üllői út 26., tel.: 06-20/666-3265, e-mail: orsolya.mucsi@gmail.com

Közlésre érkezett:

2016. február 24.

Elfogadva:

2016. március 23.

A nyugati országokban, így hazánkban is leggyakrabban előforduló leukémiaformának, a krónikus limfoid leukémiának (CLL) a kezelése a betegség heterogenitása miatt nagy kihívást jelent a klinikusok számára. A betegség biológiai jellemzőinek részletesebb megismerésével és új terápiás eljárások bevezetésével a kezelés lehetőségei jelentősen javultak az elmúlt évtized során. Azonban a betegség továbbra is inkurábilis, teljes gyógyulást csak a transzplantáció jelenthet a betegek egy kis részénél. Mivel mind a diagnózis, mind a terápia terén jelentős változások voltak megfigyelhetőek az elmúlt években, szükségét éreztük egy magyar nyelvű összefoglaló megjelenésének. Az alábbiakban bemutatjuk a CLL-es beteg kivizsgálásának elsődleges szempontjait, összefoglaljuk a kezelés indikációjának alapelveit, illetve a kezelés megválasztásában döntő tényezőket, valamint ismertetjük az ajánlott terápiás lehetőségeket, az új és a klinikai gyakorlatban is egyre inkább megjelenő terápiás alternatívákat. Magyar Onkológia 60:127-136, 2016

Kulcsszavak: kezelés, krónikus limfoid leukémia, immunkemoterápia, ibrutinib

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common leukemia in the Western countries. The abnormal B lymphocytes progress into the blood and infiltrate the bone marrow, liver, spleen and lymph nodes. CLL is a disease of the adults and older individuals who often have coexisting conditions. It usually progresses slowly, but in patients who need treatment, CLL eventually returns. For relapsed, refractory patients treatment options are limited. The only curative treatment is bone marrow transplantation. However, the new, alternative therapeutics show superior efficacy in CLL than standard regimens. The aim of this review is to summarize the most important therapeutic aspects of CLL and to give an insight into the novel treatment options.

Mucsi O, Nagy Z. Treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. Hungarian Oncology 60:127-136, 2016

Keywords: treatment, chronic lymphocytic leukemia, immunotherapy, ibrutinib

BEVEZETÉS

A krónikus limfoid leukémia (CLL) a nyugati társadalmakban a leggyakrabban előforduló leukémiaforma, az összes non-Hodgkin-limfóma kb. 7%-a. Az incidencia 4,2/100 000/év, így hazánkban átlagosan 420 új eset fordul elő évente. A CLL az időskor betegsége; diagnóziskor az átlagéletkor 72 év, a betegek kevesebb mint 10%-a fiatalabb, mint 55 év, az incidencia pedig a korrall nő (80 év felett 30/100 000/év) (1). A betegség egyetlen ismert rizikófaktora a családi halmozódás. A CLL-re öröklött genetikai fogékonyság jellemző; a betegek családtagjainál 6–9-szer nagyobb eséllyel jelenhet meg a kórkép, mint a normális populációban. A familiáris forma jellemzően fiatalabb életkorban jelenik meg (átlagéletkor diagnóziskor 58 év), de túlélés tekintetében nem különbözik a sporadikus esettől (2).

DIAGNÓZIS

A CLL jellegzetes fenotípusú abnormális limfociták nyirokszövetekből kiinduló klonális expanziója. Az új World Health Organization (WHO) klasszifikáció szerint a daganatsejtek mindig B sejtek, a korábban T-CLL-ként említett entitást az újabb nevezéktan alapján már T-sejtes prolimfocitás leukémiának nevezzük (3). A tumorsejtek infiltrálhatják a csontvelőt, de a betegség progressziója során számos más szervben is felhalmozódhatnak (pl. máj, lép, bőr, központi idegrendszer).

A WHO klasszifikációja alapján a CLL és a kis limfocitás limfóma (SLL) ugyanannak a betegségnek eltérő megjelenési formája. A legnagyobb különbség, hogy SLL-ben a kóros CLL fenotípusú limfociták elsődlegesen a nyirokcsomókat és a lépet infiltrálják, a csontvelőt és a perifériás vért nem, így jellemző a limfadenomegália, szplenomegália, viszont nincs csontvelő-infiltráció okozta citopénia, és a perifériás vérben kevesebb mint $5 \times 10^9/l$ monoklonális B-limfocita detektálható. A diagnózishoz nyirokcsomó-biopszia szükséges. Az organomegália, citopénia és B-tünetek nélkül jelentkező, $5 \times 10^9/l$ alatti

monoklonális B-sejt-szaporulatot jelenleg monoklonális B-limfocitózisnak nevezzük, amelynek veszélye a betegség CLL-be való progressziója (évente 1–2%) (3).

A CLL diagnózisához az International Workshop on CLL (iwCLL) ajánlásai a követendőek. A betegség gyakran rutinvérvétel kapcsán derül ki teljesen panaszmentes betegnél. Máskor a klinikai tünetek (B-tünetek, anémia, trombocitopénia tünetei) vagy fizikális eltérések (limfadenomegália, hepatoszplenomegália) keltenek gyanút. A diagnózis felállítása a perifériás vér áramlási citometriás vizsgálatán alapszik (1. táblázat). Elengedhetetlen feltétel a több mint $5 \times 10^9/l$ CLL-fenotípusú limfocita 3 hónapnál hosszabb ideig való jelenléte a perifériás vérben. A citogenetikai vizsgálatok csupán a kezelés megkezdése előtt a megfelelő terápia megválasztásához, illetve immunhisztokémiai vizsgálatokkal együtt a differenciáldiagnózis szempontjából kérdéses esetekben szükségesek. A CLL-t fontos elkülöníteni egyéb indolens limfómától (pl. marginális zóna limfóma, limfoplazmicitás limfóma, hajjas sejt leukémia) és a köpenysejtes limfómától, amihez gyakran nem elég az áramlási citometriás vizsgálattal végzett immunfenotipizálás (4).

A CLL diagnosztikájához a csontvelő és a nyirokcsomó vizsgálata nem tartozik hozzá. A csontvelő-biopszia elvégzése citopéniás beteg esetében ajánlott a leukémiás csontvelői infiltráció mértékének felmérésére, illetve főként mieloszuppresszív terápiás szerekkel való kezelést megelőzően, vagy kezelést követő elhúzódó citopénia észlelésekor. Emellett klinikai vizsgálatokban követelmény a komplett válasz megítéléséhez. Nyirokcsomó-biopszia Richter-transzformáció gyanúja esetén szükséges.

A CLL diagnosztikájához szükséges vizsgálatokat a 2. táblázat foglalja össze. CD20 elleni monoklonális antitesttel való kezelés megkezdése előtt emellett még kiemelten fontos a vírusszerezológiai (HBV, HCV, CMV, HIV) vizsgálatok elvégzése a vírusreaktívációk elkerülése miatt, antraciklinkezelés megkezdése előtt pedig elengedhetetlen a kardiális státusz ellenőrzése. A tumortömeg felmérésére kezelés előtt, illetve a terápia hatékonyságának a megbecslésére klinikai vizsgálatokban CT-vizsgálat javasolt (5).

1. TÁBLÁZAT. Krónikus limfoid leukémia és egyéb malignus limfociták immunfenotípus-markerei (42)

LIMFOCITATÍPUS	FELSZÍNI IMMUNGLOBULIN	CD5	CD19	CD20	CD10	CD11C	CD22	CD23	CD43	CD103
CLL/SLL	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-
MCL	++	+	+	+	+/-	-	+	-	+	-
HCL	++	-	+	+	-	+	+	-	-	+
LPL	++	-	+	+	-	-	+	-	-	-
SML	++	-	+	+	-	-	+	-	-	-
FCL	++	-	+	+	+	-	+	-	-	-

CLL: krónikus limfoid leukémia; SLL: kis limfocitás limfóma; MCL: köpenysejtes limfóma; HCL: hajjas sejt leukémia; LPL: limfoplazmicitás limfóma; SML: szplenikus marginális zóna limfóma; FCL: folliculáris limfóma

2. TÁBLÁZAT. CLL diagnosztikájához és a kezelés megkezdéséhez szükséges vizsgálatok összefoglalása (NCCN Guidelines version 4.2014)

ELENGEDHETLEN

- fizikális vizsgálat (nyirokcsomó, lép, máj)
- performance státusz
- B-tünetek
- teljes vérkép, perifériás vér áramlási citometria
- kémia
- hepatitis B, ha CD20 monoklonális antitest kezelés tervezett
- echokardiográfia, ha antraciklinkezelés tervezett

HASZNOS

- kvantitatív immunglobulin
- retikulocita, haptoglobin, direkt Coombs-teszt
- mellkas-has-kismencedei CT
- B2-mikroglobulin
- LDH
- húgysav
- csontvelő-biopszia
- citogenetika
- Richter-transzformáció gyanúja esetén PET/CT

PROGNÓZIS

A CLL heterogén kórkép, amelyet változó klinikai lefolyás jellemez. A betegség agresszivitásától függően a betegek túlélése néhány hónaptól akár több évtized is lehet, ami azt is magába foglalja, hogy a betegek egy részénél nem a CLL lesz a halál közvetlen oka. A prognózist számos tényező befolyásolja.

CLL klinikai stádiumának meghatározására a Rai- és a Binet-féle klasszifikációkat használjuk (3. táblázat). A besorolásnál a limfocitózis mellett a nyirokcsomó-, máj- és lépmegegyesülést, valamint a vércéltérrel kapcsolatos vesebetegségeket vesszük figyelembe. Kimenetel szempontjából mindkét rendszer három csoportba sorolja a betegeket, bár meg kell említeni, hogy a betegség várható lefolyását, különösen a CLL korai stádiumaiban egyik rendszer sem tükrözi kellő mértékben (6, 7).

A klinikai stádiumon kívül a prognózist számos más faktor is meghatározhatja. Ilyen az életkor, a nem, a kísérő-betegségek megléte, bizonyos laboratóriumi paraméterek (pl. B2-mikroglobulin, tejsav-dehidrogenáz, timidinkináz, szolubilis CD23 receptor) és molekuláris jellemzők (pl. ZAP-70-, CD38-expresszió, az IGHV gén mutációja és egyéb citogenetikai abnormalitások, mint del11, del17 vagy p53, del13, 12-es triszómia) (8). A legtöbb molekuláris jellemző szerepe a gyakorlatban még nem egyértelmű. Egyelőre nem tisztázott, mennyire jelentenek önmagukban kezelési indikációt, vagy hogy befolyásolják-e a kezelés megválasztását. Emellett általában meghatározásuk a mindennapi rutinban vagy nem elérhető, vagy nem standardizált a meghatározás folyamata. Ráadásul ezeknek a jellemzőknek a megjelenése a betegség előrehaladásával változhat is. Egyedül a citogenetikai abnormalitások meglétének vagy hiányának van klinikai jelentősége; ezek befolyásolhatják a terápiás dön-

tést is. A CLL-es betegek több mint 80%-a hordoz különféle citogenetikai eltéréseket, amelyek mind eltérő kimenetelt jelentenek (9) (1. ábra). Ezek gyakran a betegség lefolyása során, rövidebb-hosszabb idővel a kezelést követően jelennek meg, és általában agresszívebb betegség kifejlődését jelentik. A 17p-deléciót hordozó betegeknél rövidebb a túlélés, és a betegség rezisztensebb a különféle kezelésekre is. 11q-deléciónál jellemző a szignifikáns limfadenomegália, valamint a betegség gyors progressziója várható. Az immunglobulin nehézlánc variábilis régióját (IGHV) kódoló gének mutációja prognózis szempontjából kedvezőbb, a mutációt hordozó betegek teljes túlélése hosszabb a mutációt nem hordozók túléléséhez képest (9). Emellett az elmúlt években a teljes genom szekvenálásával újabb prognosztikai faktorokat is megismerhettünk (pl. NOTCH1, SF3B1, MYD88, BIRC3). Ez utóbbiakat a gyakorlatban jelenleg még egyáltalán nem használjuk (5).

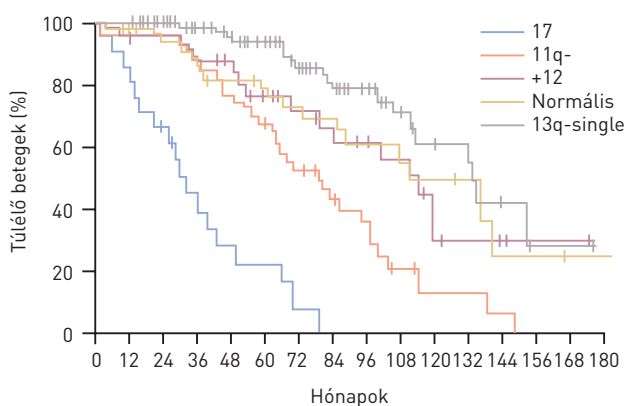
A KEZELÉS INDIKÁCIÓJA

Diagnóziskor a betegek háromnegyed részénél nem is szükséges a kezelés azonnali megkezdése. A CLL lefolyását kezelést igénylő aktív és obszervációt igénylő inaktív szakaszok váltakozása jellemzi. Bizonyos betegeknél aktív szakaszt soha nem észlelünk. A korai betegségstádiumokban a kemoterápiás kezelés nem javította a betegek túlélését (10).

3. TÁBLÁZAT. Rai- és Binet-féle stádiumbesorolás (NCCN Guidelines version 4.2014)

RAI-STÁDIUM	JELLEMZŐK	RIZIKÓSTÁTUSZ
0	limfocitózis, limfocita a vérben >15 000/μl és >40% limfocita a csontvelőben	alacsony (átlagos túlélés >10 év)
1	0 stádium plusz nagy nyirokcsomók	közepes (átlagos túlélés >8 év)
2	0–1 stádium plusz hepato-szplenomegália	közepes (átlagos túlélés >8 év)
3	0–2 stádium plusz anémia (Hb <110 g/l)	magas (átlagos túlélés 6,5 év)
4	0–3 stádium plusz trombocitopenia (thr <100 000/μl)	magas (átlagos túlélés 6,5 év)

BINET-STÁDIUM	JELLEMZŐ
A átlagos túlélés >10 év	Hb >100 g/l, thr >100 G/l és <3 nyirokcsomó-régió érintett
B átlagos túlélés >8 év	Hb >100 g/l, thr >100 G/l és >3 nyirokcsomó-régió érintett
C átlagos túlélés 6,5 év	Hb <100 g/l, thr <100 G/l és bármely nyirokcsomó-régió érintett



1. ÁBRA. Citogenetikai alcsoportok CLL-ben összétélés szempontjából (www.clinicaloptions.com)

Az ilyen betegek is azonban intenzív megfigyelést (watchful waiting), 3–12 havonta laborkontrollt, és a fizikális státusz ellenőrzését igénylik egész életükben, emellett náluk is gondot kell fordítani a CLL-lel gyakran együtt járó autoimmun szövödmények, illetve szekunder tumorok megjelenésének monitorizálására.

A CLL-es betegnél a terápia indikációja a Hallek-féle kritériumokon alapszik (iwCLL-kritériumok, 2008) [4]. Csak az aktív, tehát progresszív, tünetes beteget kell kezelni. Az aktív betegség jellemzőit Hallek és munkatársai az alábbi kritériumokban határozták meg, és kezelés indításához elég csupán az egyik kritérium teljesülése:

1. progresszív csontvelő-elégtelenség – anémia vagy trombocitopénia megjelenése vagy a meglévő vérvértérek romlása;

2. jelentős (a bordaívét több mint 6 cm-rel meghaladó) vagy progresszív, vagy tüneteket okozó szplenomegália;

3. jelentős (10 cm-nél nagyobb) vagy progresszív, vagy tünetet okozó limfadenomegália;

4. progresszív limfocitózis infekcióra utaló jel nélkül – abszolút limfocitaszám (ALC) több mint 50%-os növekedése 2 hónap alatt, limfocitakettőződési idő kevesebb mint 6 hónap (amíg az ALC nem több mint 30 000/μl);

5. autoimmun hemolitikus anémia és/vagy trombocitopénia, ami nem reagál szteroidra vagy standard kezelésekre;

6. B-tünet: más okkal nem magyarázható, nem tervezett, nem szándékos fogyás (fél év alatt a testsúly több mint 10%-a), fáradtság (ECOG 2 vagy több), láz (több mint 38 °C két vagy több hétig infekcióra utaló jel nélkül), éjszakai izzadás több mint egy hónapig infekcióra utaló panasz nélkül.

Hipogammaglobulinémia vagy paraproteinémia nem jelent terápiás indikációt, mint ahogy önmagában az abszolút limfocitaszám sem, mivel a daganatos sejtek kicsiny mérete miatt még jelentősen emelkedett fehérvérsejtszám mellett

sem észlelünk hiperviszkozitási tüneteket. Kedvezőtlen citogenetikai eltérés (del17p) hordozása aktív betegség jelei nélkül önmagában szintén nem jelent terápiás indikációt.

TERÁPIÁS VÁLASZ

A kezelésre adott válasz meghatározása a fizikális vizsgálaton, valamint a vérkép és a csontvelő vizsgálatán alapszik [4].

Komplett remisszió esetén legalább két hónappal a kezelést követően az alábbi kritériumok közül mindegyiknek teljesülnie kell: a perifériás vérben a limfocitózis $<4 \times 10^9/l$; limfadenomegália hiánya, hepatomegália és szplenomegália hiánya; B-tünetek hiánya; vérvékben a neutrofil $>1,5 \times 10^9/l$, trombocita $>100 \times 10^9/l$, hemoglobin >110 g/l növekedési faktor vagy transzfúzió szükségessége nélkül; normocelluláris csontvelő kevesebb mint 30% limfocitával, limfoid nodulusok nélkül. Klinikai vizsgálatokban komplett remisszió meghatározásához CT- és csontvelővizsgálat elvégzése szükséges. Kezelést követő elhúzódó citopénia komplett remisszió minden kritériumának teljesülése esetén lehet az alkalmazott kezelés következménye (CR a csontvelő regenerációja nélkül).

Parciális remissziót detektálunk, ha teljesül, hogy a kezelést megelőző értékhez képest több mint 50%-kal csökken a limfocitózis mértéke; ha csökken a limfadenomegália ($>50\%$ -kal, továbbá nem jelenik meg új nyirokcsomó és egyik nyirokcsomó sem növekszik); ha csökken a hepatoszplenomegália ($>50\%$ -kal), valamint a következők közül legalább 1 teljesül: vérvékben a neutrofil $>1,5 \times 10^9/l$, trombocita $>100 \times 10^9/l$, hemoglobin >110 g/l növekedési faktor vagy transzfúzió szükségessége nélkül.

Progresszív betegségről beszélünk, ha a következők közül legalább 1 teljesül: növekvő ($>50\%$) vagy új limfadenomegália; növekvő hepatoszplenomegália ($>50\%$); progresszív limfocitózis ($>50\%$); agresszívebb limfómába való transzformáció; citopénia (hemoglobin több mint 20 g/l-rel csökken vagy <100 g/l, trombocita több mint 50%-kal csökken vagy <100 g/l), ha emellett a csontvelő infiltrált CLL-lel.

Ha a beteg nem éri el sem a komplett, sem a parciális remissziót, de progresszióra utaló jelet sem észlelünk, stabil betegségről beszélünk.

Minden kezelés hatástalannak számít, amellyel nem érünk el komplett vagy parciális remissziót.

MINIMÁLIS REZIDUÁLIS BETEGSÉG

A mindennapi gyakorlatban nem, de klinikai vizsgálatokban a kezelésre adott válasz meghatározása mindig magában foglalja a minimális reziduális betegség (MRD) meghatározását is. Így mind a komplett, mind a parciális remisszió lehet MRD-pozitív vagy -negatív. Utóbbinál a vérben vagy csontvelőben 10 000 fehérvérsejtenként kevesebb mint egy CLL-sejt detektálható. A meghatározáshoz használt érzékeny módszerek a multicolor áramlási citometria vagy a real-time kvantitatív PCR. Az MRD meghatározásának prognosztikai jelentősége van, mivel a minimális reziduális betegség eradikációja javítja a kimenetelt [11].

KEZELÉS

A CLL elsővonalbeli kezelésében a megfelelő terápia megválasztását számos paraméter befolyásolja. Ilyen a beteg kora, performance státusza (ECOG- vagy Karnofsky-index), kísérőbetegségei (CIRS score), valamint a betegség citogenetikai jellemzői.

CLL-es beteg kezelésére sokfajta terápiás lehetőség áll rendelkezésünkre, egyéb hematológiai daganatokhoz képest nagyobb a kezelőorvos választási lehetősége (4., 5. táblázat). Minden opciónál van bizonyos fokú morbiditási/mortalitási rizikó, amelyeket a választásnál figyelembe kell venni. A CLL egy indolens limfóma, az egyetlen kuratív kezelés az allogén őssejtátültetés, amire a betegek nagy része a kor és a kísérőbetegségek miatt alkalmatlan. A terápia fő célja az életminőség javításán kívül a túlélés meghosszabbítása, melyet a modern immunkemoterápiák, illetve jelátviteli gátlók teljesítenek is. Jelenleg a CLL nem gyógyítható kórkép, a teljes gyógyulás, mint terápiás cél a gyakorlatban igen ritkán fordul elő. Gyakorlatban az MRD-negativitás sem cél, de ha sikerül elérni, az hosszabb túléléssel jár, és lehetővé teszi a terápia redukcióját.

Fiatal (<70 év), jó általános állapotú, kísérőbetegség nélküli és p53-mutációt/deléciót nem hordozó betegek standard elsővonalbeli kezelése a purinnukleozid-analóg fludarabint, ciklofoszfamidot és az anti-CD20 monoklonális antitest rituximabot tartalmazó kombinált immunkemoterápia (RFC) (12). A kezelés mellett az átlagos progressziómentes túlélés 56,8

hónap. Hat ciklus kezelés szignifikánsan növelte a komplett remisszió elérését, a minimális reziduális betegség eliminációját. Ez a kezelési kombináció volt az első, amely össz túlélés szempontjából is kedvezőnek mutatkozott (13). A German CLL Study Group kritériumai alapján RFC-kezelésre alkalmas az a beteg, akinek jó a vesefunkciója (kreatinin clearance ≥ 70 ml/perc) és kevés a kísérőbetegsége (CIRS score ≤ 6). Azoknál a betegeknél, akik nem teljesítik ezeket a kritériumokat, kevésbé toxikus kezelések választandók. Mivel a rituximab különösen jó hatékonysággal támadja a keringő tumorsejteket, főként az első kezelés alkalmával, különösen nagy keringő tumortömeg esetén a tumorlízis veszélye miatt fontos, hogy az immunterápiát a kemoterápiát követően, általában egy másik napon alkalmazzuk. Gyakorlatunkban magas sejtszámmal jelentkező beteg esetén emellett a rituximabkezelést a jobb tolerálhatóság érdekében két napra is eloszthatjuk (pl. 1. nap 100 mg, 2. nap a maradék rész). Mivel a CLL-sejtek kisebb arányban expresszálják a CD20 molekulát, mint egyéb limfómasejtek a kezelési sémákban nagyobb rituximabdózisokat találtak effektívnek (375 mg/m² helyett 500 mg/m²). Az RFC kombináció sok mellékhatással jár, ami közül a mielotoxicitás kiemelkedő. Ez átmeneti csontvelő-apláziát, neutropéniát, trombocitopéniát, súlyos infekciókat is eredményezhet. Emiatt ezt a kezelési sémát az idősebb, komorbid betegek kevésbé tolerálják. A kezelés halasztása vagy a dózisredukció pedig a várt hatékonyság csökkenését vonja maga után. Az RFC-kezelés mellé adott növekedési faktor kezelés képes csökkenteni a hematológiai toxicitást, bár egyértelmű ajánlások kezelés melletti használatukra vonatkozóan nincsenek. Bár a bendamustin-rituximab (BR) kombináció az RFC-sémához képest kevésbé effektív (ORR 88%, CR 23,1%, EVS 33,9 hó, OS 90,5%), kedvezőbb mellékhatásprofilja miatt idős, de jó általános állapotú CLL-es betegek elsővonalbeli kezelésében hatékonynak bizonyult (14, 15).

Idős vagy több kísérőbetegséggel bíró, de p53-deléciót/mutációt nem hordozó betegek a fent említett immunkemoterápiás kezeléseket nem tolerálják. Náluk a kevesebb mellékhatást okozó, jól tolerálható és orálisan adható chlorambucil (16) és valamely CD20-ellenes antitest (rituximab, ofatumumab vagy obinutuzumab) kombinációja az ajánlott választás. A chlorambuciltartalmú sémák összehasonlításánál az obinutuzumabbal való kombinációt találták a leg-efektívebbnek (17).

Legnagyobb probléma a magas rizikójú (pl. p53-mutációt hordozó) betegek kezelése, akik a jelenlegi terápiákra gyakran refrakterek vagy hamar relabálnak. Ezeknek a betegeknek a kezelhetősége az elmúlt években jelentősen javult a hatékonyságban jelenleg vezető, hazánkban egyedi igény alapján elérhető és már első vonalban is alkalmazható Bruton-féle tirozinkináz-gátló ibrutinib bevezetésével. Egyéb új generációs készítmény, például a magas rizikójú betegeknél szintén hatékony B-sejt-receptor- (BCR) inhibitor idelalisib jelenleg még csak klinikai vizsgálat

4. TÁBLÁZAT. A CLL elsővonalbeli kezelése (NCCN Guidelines version 4.2014)

IDŐS KOMORBID BETEG (PURINKEZELÉSRE ALKALMATLAN)	70 ÉVNÉL IDŐSEBB VAGY FIATALABB BETEG JELENTŐS KOMORBITÁSSAL
• obinutuzumab+chlorambucil	• obinutuzumab+chlorambucil
• rituximab+chlorambucil	• rituximab+chlorambucil
• rituximab	• bendamustin+rituximab
• chlorambucil	• ciklofoszfamid, prednisolon+ rituximab • rituximab • fludarabin+rituximab • cladribine • chlorambucil
	70 ÉVNÉL FIATALABB VAGY IDŐSEBB BETEG JELENTŐS KOMORBITÁÁS NÉLKÜL
	• Immunkemoterápia – fludarabin, ciklofoszfamid, rituximab – fludarabin, rituximab – pentostatin, ciklofoszfamid, rituximab – bendamustin+rituximab – obinutuzumab+chlorambucil

5. TÁBLÁZAT. Relabált/refrakter, 11q- vagy 17p-deléció nem hordozó CLL-es beteg kezelésének összefoglalása [NCCN Guidelines version 4.2014]

HOSSZÚ VÁLASZ* ELSŐ KEZELÉST KÖVETŐEN	RÖVID VÁLASZ* ELSŐ KEZELÉST KÖVETŐEN, >70 ÉVES	RÖVID VÁLASZ* ELSŐ KEZELÉST KÖVETŐEN, <70 ÉVES VAGY IDŐSEBB JELENTŐS KOMORBIDITÁS NÉLKÜL
	ibrutinib	ibrutinib
	idelalisib+rituximab	idelalisib+rituximab
	immunkemoterápia	immunkemoterápia
	- redukált dózisu fludarabin+ciklofoszfamid+rituximab	- fludarabin+ciklofoszfamid+rituximab
	- redukált dózisu pentostatin+ciklofoszfamid+ rituximab	- pentostatin+ciklofoszfamid+rituximab
	- bendamustin+rituximab	- bendamustin+rituximab
Első kezelés megisméltése	- high-dose szteroid+rituximab	- fludarabin+alemtuzumab
	- rituximab+chlorambucil	- rituximab+ciklofoszfamid+vincristin+ doxorubicin+prednisolon
	ofatumumab	- oxaliplatin+fludarabin+cytarabin+rituximab
	lenalidome+rituximab	ofatumumab
	alemtuzumab+rituximab	lenalidomid+rituximab
	rituximab	alemtuzumab+rituximab
		high-dose szteroid+rituximab

*Hosszú a válasz, ha a terápias válasz hosszabb, mint az adott protokoll medián progressziómentes túlélése; ha ennél rövidebb, az rövid választ jelent

keretében elérhető. Az arra alkalmas betegeknél komplett remisszió elérése esetén az allogénössejt-transzplantáció megfontolható (5).

Bár az elsővonalbeli kezelésekre a betegek nagy része jól reagál, a jelenlegi kezelésekk mellett nincs teljes gyógyulás. Rövidebb-hosszabb idő elteltével a betegek nagy része relabál, ami mindig magasabb rizikójú betegség kifejlődését jelenti. A CLL-sejtekben új, eddig nem hordozott genetikai abnormalitások jelennek meg, és az új, kedvezőtlenebb vonásokkal bíró betegség általában rezisztens az elsővonalbeli kezelésre, valamint rövidebb a terápiára adott válasza is. Gyakori a refrakter betegség kifejlődése is. Definíció szerint relabált betegnek tekintendő az, aki korábban elérte a komplett vagy parciális remissziót, de több mint 6 hónappal az utolsó kezelést követően progresszió jeleit mutatta. Refrakter betegnél sem komplett, sem parciális válasz nem alakult ki, illetve a kezelést követő 6 hónapon belül progresszió jelei mutatkoztak (4). A relabált/refrakter betegség prognózisa igen kedvezőtlen, 15–44 hónap az átlagos túlélés (18).

Relabált beteg kezelésénél is érvényes, hogy a kezelést csak aktivitási jelek, tünetek jelentkezésekor kell elkezdeni. A terápiás választást szintén befolyásolja a beteg kora, kísérőbetegségei, performance státusza, a betegség rizikóstátusza (citogenetikai jellemzői), a remisszió tartama és a korábban választott kezelés. Mivel általában magasabb rizikójú betegség kifejlődéséről van szó, a FISH-vizsgálat

isméltése másod- és harmadvonalbeli kezelés megkezdése előtt elengedhetetlen, mivel kedvezőtlen citogenetikai eltérés megjelenése (17pdel) speciális terápia választását igényli (4).

Az elsővonalbeli kezelés megisméltelhető, ha a terápiás válasz hosszabb, mint az adott protokoll medián progressziómentes túlélése (RFC: 3 év; RB, R-fludarabin: 2 év; R-chlorambucil: 1 év). Ha a relapszus ennél rövidebb időn belül jelentkezik, vagy ha a betegség refrakter az elsővonalbeli kezelésre, kezelési sémát kell váltanunk. Ilyen esetben első választásként szintén az új készítmények használata jön szóba. p53-mutációt hordozó betegeknél a korábban, az elsővonalbeli kezelésnél említett eljárások alkalmazandók. A remisszióba került betegek esetében megfontolandó az allogén csontvelő-átültetés. A relabált/refrakter magas rizikójú CLL-es betegeket, ha csak lehet, klinikai vizsgálat keretében ajánlott kezelni (5, 18).

Mivel a CLL jelenleg egy inkurábilis betegség, és a betegek az elsővonalbeli kezelést követően rövidebb-hosszabb időn belül relabálnak, nem meglepő, hogy számos törekvés irányul hatékony konszolidációs/fenntartó kezelés bevezetésére. Számos adat van rituximab vagy alemtuzumab fenntartó kezelésként való alkalmazhatóságáról CLL-ben, bár az eddigi vizsgálatok alapján a lenalidomid tűnt eddig a leghatékósebbnek (5, 19). A CLL kezelésére vonatkozó irányelvekben a fenntartó kezelésekk alkalmazását nem tartják általánosságban szükségesnek.

6. TÁBLÁZAT. Új terápiás lehetőségek a CLL kezelésében

B-sejt-receptor-gátlók	
bruton-kináz-gátlók	
- ibrutinib	2014-ben az FDA engedélyezte CLL kezelésében
- acalabrutinib (ACP -196)	fázis 2 (NCT02717611)
- ONO-4059	fázis 1 (NCT01659255, NCT02457598, NCT02457559)
- CC-292	fázis 1 (NCT01732861, NCT01744626)
foszfatidilinozitol -3- kináz gátlók	
- idelalisib	2014-ben az FDA engedélyezte CLL kezelésében
- duvelisib (IPI 145)	fázis 1,2,3 (NCT02158091, NCT02292225, NCT02576275, NCT02049515, NCT02004522)
- TGR -1202	fázis 1,2 (NCT02006485, NCT01767766, NCT02612311, NCT02268851, NCT02100852, NCT02656303, NCT02535286)
SYK gátlók	
- fostamatinib	fázis 1,2 (NCT00446095)
- entospletinib	fázis 1,2 (NCT01799889, NCT01796470, NCT01841489)
Antiapoptotikus szerek	
- venetoclax/GDC-0199/ ABT -0199	fázis 1/2/3 (NCT02265731, NCT02640833, NCT01685892, NCT01671904, NCT02401503, NCT02427451, NCT0200547, NCT02242942, NCT01682616, NCT02005471, NCT02141282)
Ciklindependens kináz inhibitorok	
- flavopiridol	fázis 1/2 (NCT00098371, NCT00058240, NCT00003620, NCT00377104, NCT00735930)
- dinaciclib	fázis 1/2 (NCT01650727, NCT01515176, NCT00871546)
Immunterápiák	
- ofatumumab (anti-CD20)	2014-ben az FDA engedélyezte chlorambucillal kombinálva CLL elsővonalbeli kezelésében
- obinutuzumab (anti-CD20)	2015-ben az FDA engedélyezte chlorambucillal kombinálva CLL elsővonalbeli kezelésében
- ublituximab (anti-CD20)	fázis 1/2/3 (NCT01744912, NCT02006485, NCT02013128, NCT02612311, NCT01647971, NCT02301156, NCT01098188)
- ocaratuzumab (anti-CD20)	preklinikai fázis
- veltuzumab (anti-CD20)	fázis 1/2 (NCT00546793)
- otlertuzumab (anti-CD37)	fázis 1/2 (NCT01188681, NCT01644253, NCT00614042)
- lumiliximab (anti-CD23)	fázis 1/2 (NCT00801060, NCT00046488, NCT00103558, NCT00391066, NCT00058396)
- polatuzumab vedotin (anti-CD79b)	fázis 1 (NCT01992653)
- MEDI-551 (anti-CD19)	fázis 2 (NCT01466153)
- MOR208 (anti-CD19)	fázis 2 (NCT02639910, NCT02005289)
Kiméra antigénreceptor T-sejt terápia	fázis 1,2 (NCT02456350, NCT01865617, NCT02640209, NCT01864889)
Checkpoint molekula gátlók	
- nivolumab	fázis 2 (NCT02420912)
- pembrolizumab	fázis 2 (NCT02332980)

SPECIÁLIS HELYZETEK KEZELÉSE CLL-ben

A CLL-es betegben előforduló hemolitikus anémiát szteroiddal (pl. 1 mg/ttkg prednizolon akár 2–4 hétig) kezeljük. A szteroidra nem reagáló betegeknél szóba jön még rituximab, intravénás immunglobulin-, ciklosporinkezelés, illetve szplenektómia. Szplenektómia előtt 2–3 héttel a betegnek pneumococcus, meningococcus, Haemophilus influenzae B immunizációban kell részesülnie, szplenektómiát követően pedig életvégig penicillinprofilaxisban. A szokásos kezelésekre rezisztens eseteknél az alapbetegség kezelése szükséges (5).

CLL-es betegben nagyon gyakran jelentkeznek különféle infekciószövődmények. Visszatérő infekciók vagy fertőzésre való nagy rizikó (pl. kemoterápiás kezelés) esetén a betegeknél antibiotikus (pneumocystisprofilaxis céljából co-trimoxazol) és antivirális (herpeszprofilaxis acyclovirral) profilaxis alkalmazása ajánlott. A klinikánkon alkalmazott gyakorlat alapján minden RFC-kezelésben részesülő és minden relabált/refrakter beteg részesül antibiotikus profilaxisban. Súlyos hipogammaglobulinémia és visszatérő fertőzések esetén immunglobulin-pótlás adandó. Korai stádiumban lévő CLL-es betegeknél ajánlott a pneumococcus- és influenzaoltás (5).

A CLL kórlefofolyása során nem ritka a betegség transzformációja más limfoproliferatív betegségbe. A szekunder daganatok közül a leggyakoribb a diffúz nagy B-sejtes limfóma (3–7%), ritkább a Hodgkin-kór (0,5–2%) megjelenése. A diagnózishoz elengedhetetlen a nyirokcsomók szövettani vizsgálata. Hodgkin-kórba való transzformáció esetén a Hodgkin-kórban alkalmazott szokásos kemoterápiás kezelésekkal a betegeknél jó válaszreakció, élethosszig tartó remisszió érhető el. A diffúz nagy B-sejtes limfómába való transzformációt Richter-transzformációnak nevezzük, és kifejezetten rossz prognóza van (átlagos túlélés 5–8 hónap). Richter-transzformáció esetén a betegek kezelése immunkemoterápiás kombinációkkal ajánlott (R-CHOP, R-hyper CVAD, OFAR). Mivel ezek mellett a kezeléseket általában csak rövid ideig tartó remisszió érhető el, a betegeket, ha csak lehet, klinikai vizsgálat keretében érdemes kezelni, illetve arra alkalmas betegeknél allogén csontvelő-transzplantáció szükséges (5).

ÚJ LEHETŐSÉGEK A CLL KEZELÉSÉBEN

CLL-ben a standard immunkemoterápiás kezelésre a betegek nagy része az életkor és a kísérőbetegségek miatt nem alkalmas. Emellett bizonyos citogenetikai jellemzőket (pl. 17p) hordozó betegek refrakterek a standard terápiákra (20). Az új, alternatív terápiák bevezetése áttörést jelentett a CLL-es betegek kezelésében.

Az adaptív immunitás alapja a B-sejt azon képessége, hogy fertőzésre képes-e immunglobulin-termeléssel válaszolni. A folyamatban részt vevő szabályozási mechanizmusok meghibásodása a daganatképződés fokozott kockázatát eredményezi.

A B-sejt és a mikroörsnyezet, valamint a B-sejt-receptorhoz (BCR) kapcsolt intracelluláris szignáltranszdukciós rendszerek egyre részletesebb megismerése számos új terápiás lehetőség megjelenését eredményezte a CLL kezelésében. A mikroörsnyezetnek fontos szerepe van a tumor kialakulásában és fenntartásában. A daganatsejtek citokinek, kemokinek és növekedési faktorokat expresszálnak, amelyek révén számos sejtet gyűjtenek maguk köré, pl. mieloid sejteket, amelyek aztán tumorasszociált makrofágokká differenciálódnak. Ezek a stromális sejtek ugyanakkor túlélési szignálokat küldenek vissza a daganatsejtek felé, amelyek BCR-aktivációhoz és számos sejt-túlélést befolyásoló intracelluláris jelátviteli út aktiválódásához vezetnek, amelyek többek között serkentik az angiogenezist és a tumornövekedést is. Így a mikroörsnyezet sejtjei vagy az intracelluláris jelátvitelben részt vevő enzimek a kezelés fontos célpontjaivá váltak (21–23).

A CLL kezelésében a legutóbbi években megjelent hatóanyagok közül néhány már a klinikai gyakorlatban is hozzáférhető, mások még csak vizsgálat keretében elérhető, és jelentős részük még korábbi fázisú kipróbálás alatt áll (6. táblázat). A következőkben ezek közül néhányat hatásmechanizmus alapján csoportosítva mutatunk be.

Az új terápiás lehetőségek közül kiemelten fontosak a BCR aktivációját gátló kezeléseek. Ide tartoznak a Bruton-tirozinkináz-gátlók (ibrutinib, ACP-196, ONO-4059, CC-292), a fosfoinozitol-3-kináz gátlók (idelalisib, duvelisib, TGR-1202) és a SYK-gátlók (fostamatinib, entospletinib).

A Tec-kinázok csoportjába tartozó Bruton-tirozinkináz (BTK) NF- κ B-aktiváción keresztül befolyásolja a sejt-túlélést és -differenciációt. A CLL-sejtekben emelkedett a BTK-expresszió. Az ibrutinib a BTK enzim 481. pozíciójú cisztein aminosavához kovalensen kötődve irreverzibilisen gátolja az enzim aktivitását. Vannak adatok az immunregulációban betöltött szerepéről is. Farmakodinámiás vizsgálatokban *in vivo* gátolta a leukémias sejtek proliferációját és apoptózist indukált. Az ibrutinib minden genetikai alcsoportot figyelembe véve hatékonyan bizonyult relabált/refrakter CLL-es betegek esetében, emellett igen kedvező volt a mellékhatásprofilja is. Jelenleg már nem csak klinikai vizsgálat keretében elérhető. Az FDA 2014-ben engedélyezte az alkalmazását CLL másodvonalbeli kezelésében, illetve minden 17p-deléciót hordozó beteg esetében. Újabb vizsgálati eredmények támogatják a használatát idős, komorbid betegek elsővonalbeli kezeléseként is. Az ACP-196 egy új, irreverzibilis, második generációs BTK-inhibitor, ami az ibrutinibhez képest nagyobb szelektivitást mutat BTK-ra (24–27).

A foszfatidilinozitol-3-kináz (PI3K) a foszfatidilinozitol-3,4,5-trifoszfát produkcióját katalizálva olyan effektor szignáltranszdukciós utakat aktivál (pl. szerin/treonin Akt, proteindependens kináz-1), amelyek a sejt-túléléseben, a sejt-differenciációban és az apoptózisban fontosak. Az enzim P110 alegységének 4 izoformája ismert: PI3K-alfa, -béta, -delta és -gamma. A PI3K-alfa és -béta izoforma sok he-

lyen expresszáldódik a szervezetben, szerepük van az inzulin-jelátvitelben és a glükózhomeosztázisban, és számos daganatos betegségben kiemelt szerepük van. A delta és a gamma izoforma dominálón a leukocitákon expresszáldódik, és a leukocitafunkciókban, a szerzett és veleszületett immunitásban, gyulladásos betegségekben, hematológiai malignitásokban fontos. A duvelisib (IPI 145), egy oráisan alkalmazható PI3K-delta-, -gamma-inhibitor és a szintén oráisan alkalmazható PI3K-delta-inhibitor idelalisib hatékony kezelési lehetőségnek bizonyultak CLL-ben. Relabált/refrakter CLL-es betegek számára jelenleg már nem csak klinikai vizsgálat keretében elérhető [28, 29].

A Bcl-2 család fehérjei fontos résztvevői az apoptózis szabályozásának (antiapoptotikus). A Bcl-2 onkogént elsőként folliculáris limfómában detektálták, ahol a t(14;18) kromoszómatranszlokáció a Bcl2 fehérjék fokozott expressziójához vezetett, ami elősegítette a tumorigenezist, a tumorprogressziót és a kezelésekkal szembeni rezisztencia kialakulását. CLL-es betegek több mint 95%-ában detektáltak fokozott Bcl-2-expressziót. A venetoclax (GDC-0199, ABT -0199) egy oráisan alkalmazható Bcl-2-inhibitor, amely az antiapoptotikus Bcl-2 fehérjét gátolja, ezáltal CLL-sejtekben programozott sejthalált indukál. 2015-ben az FDA 17p-delécióval bíró relabált/refrakter betegek kezelésében engedélyezte [30].

A ciklindependens kináz (CDK) inhibitorok blokkolják a sejtciklust és a sejtproliferációt, és elősegítik az apoptózist. Az alvocidib (flavopiridol) a CDK 9, 4, 6 szelektív gátlója, a dinaciclib pedig a CDK 1-es, 2-es, 5-ös és 9-es izoformáinak szelektív gátlója. Mindkét szer hatékonyan bizonyult CLL kezelésében még magasabb rizikójú csoportokban (17pdel) is. Eddig még csak klinikai vizsgálat keretében voltak elérhetőek [31].

Az anti-CD20 antitest rituximab régóta alkalmazott CLL kezelésében [32, 33]. Az elmúlt években viszont egyéb B-sejt-felszíni antigéneket célzó kezelés megjelenésével találkozhattunk. A szintén CD20-ellenes antitest, az ofatumumab effektívebb szernek bizonyult a rituximabnál, nagyobb komplementdependens citotoxicitást eredményez [34]. Azonban magas ára és a vártnál kisebb összhatékonysága miatt használata hazánkban és a világon is visszaszorult. A legújabban törzskönyvezett II. típusú CD20-ellenes antitest obinutuzumab komplementdependens citotoxicitást helyett inkább antitestdependens celluláris citotoxicitást eredményez, és ezáltal vezet direkt sejthalálhoz és az I. típusú CD20-ellenes antitestekhez (rituximab, ofatumumab) képest sokkal hatékonyabb kezelési lehetőségnek bizonyult [35]. Egyéb II. típusú CD20-ellenes antitest az ublituximab, az ocaratuzumab és a veltuzumab [36].

A CD20 molekula mellett a B-sejtek felszínén expresszáldó egyéb molekulák is szóba jönnek célpontként a CLL kezelésében. Ilyen például a CD37 molekula, ami jellemzően érett B-sejteken manifesztálódik (otlertuzumab, IMG529, BI 836826), a CD23, ami egy IgE-receptor (lumiliximab), a CD79B, ami a B-sejt-receptor része (polatuzumab vedotin) és a CD19 antigének (MEDI-551, MOR208) [36].

A kiméra antigénreceptor (chimeric antigen receptor, CAR) T-sejt terápia alatt rekombináns fehérjékből alkotott antigénreceptorokat vezetnek a T-sejtekbe, amelyekkel az aktivált T-sejtek megtalálhatják a CLL-sejteket. A betegeknél leukoferezist végeznek, ezáltal T-sejteket szeparálnak. Ezt követően CAR génkonstrukcióval módosítják a T-sejteket, amelyek ezt követően a sejtfelszínen expresszáldják ezeket a receptorokat. *Ex vivo* a sejteket aktiválják, majd bejuttatják a betegbe. Ezt megelőzően a beteg limfocitadepletálás céljából kemoterápiás kezelésben részesül. A betegbe juttatott T-sejtek hozzákötődnek a célantigénhez (pl. CD19), ami T-sejt-aktivációhoz, proliferációhoz, citokintermeléshez vezet, végül a target antigént expresszáldó sejt (CLL-sejt) pusztulását okozva [37, 38].

CLL-sejtekben nagyobb az ún. immunellenőrzőpont-(checkpoint) molekulák (CTLA-4, PD-1) expressziója. A checkpoint molekulák gátlása már hatékonyan bizonyult bizonyos szolid tumorok kezelésében (pl. melanoma), CLL esetében való hatékonyságuk megítélésére még folynak a klinikai vizsgálatok (NCT02420912, NCT02332980) [39-41].

ÖSSZEZGÉS

A CLL-ről alkotott képünk az utóbbi 10 évben jelentősen átalakult, köszönhetően a betegség biológiája részletesebb megismerésének. A betegségre jellemző egyedi vonások (pl. citogenetikai eltérések – 17pdel) nagyobb figyelembevételével a terápia megválasztásában növelte a kezelés hatékonyságát és hangsúlyozta a rizikóadaptált terápiai stratégia jelentőségét a CLL-es betegek kezelésében. A tumorsejten belüli jelátviteli utaknak, a tumorsejt és a mikrokörnyezet kapcsolatának egyre részletesebb megismerése új célpontokon ható terápiai lehetőségek kifejlesztését tették lehetővé, amelyek mellett jelentősen megnőtt az esélye olyan betegségstádiumok, illetve betegségtípusok (17pdel) kontrolljának, amelyeket korábban nem vagy csak igen kevésbé lehetett befolyásolni. Bár a betegség továbbra is gyógyíthatatlan, egyre reálisabb céllá vált a személyre szabott, célzott kezelés, mely kevesebb mellékhatás mellett eredményezhet komplett remissziót vagy komplett molekuláris remissziót (MRD-negativitás), amely a leghosszabb túléléshez vezet.

IRODALOM

1. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992–2001. *Blood* 107:265–276, 2006
2. Anderson LA, Pfeiffer RM, Rapkin JS, et al. Survival patterns among lymphoma patients with a family history of lymphoma. *J Clin Oncol* 26:4958–4965, 2008
3. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting – Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 17:3835–3849, 1999
4. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 111:5446–5456, 2008
5. Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 20(Suppl 4):102–104, 2009
6. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 48:198–206, 1981
7. Rai KR, Sawitzky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 46:219–234, 1975
8. Montillo M, Hamblin T, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukemia: novel prognostic factors and their relevance for risk-adapted therapeutic strategies. *Haematologica* 90:391–399, 2005
9. Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 343:1910–1916, 2000
10. Busch R, Eichhorst B, Buehler A, et al. Overall survival in early stage chronic lymphocytic leukemia patients with treatment indication due to disease progression: follow-up data of the CLL1 trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood* 122:4127–4127, 2013
11. Thomson AP, Wierda GW. Eliminating minimal residual disease as a therapeutic end point: working toward cure for patients with CLL. *Blood* 127:279–286, 2016
12. 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* 376:1164–1174, 2010
13. 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* 127:208–215, 2015
14. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 30:3209–3216, 2012
15. Fink AM, Busch R, Lange E, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) versus bendamustine and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of a planned interim analysis of the CLL10 Trial, an international, randomized study of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood* 122:526, 2013
16. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 114:3382–3391, 2009
17. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 370:1101–1110, 2014
18. 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* 29:3559–3566, 2011
19. Mato AR, Foon KA, Feldman T, et al. Reduced dose fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR-Lite) plus lenalidomide, followed by lenalidomide consolidation/maintenance, in previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 90:487–492, 2015
20. Keating MJ, O'Brien S, Lerner S, et al. Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimens as initial therapy. *Blood* 92:1165–1171, 1998
21. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144:646–674, 2011
22. Stevenson FK, Krysov S, Davies AJ, et al. B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 118:4313–4320, 2011
23. Lewis CE, Pollard JW. Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments. *Cancer Res* 66:605–612, 2006
24. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 373:2425–2437, 2015
25. Burger JA, Li K, Keating M, et al. Functional evidence from deuterated water labeling that the Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib blocks leukemia cell proliferation and trafficking and promotes leukemia cell death in patients with chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma. *Blood* 124:326, 2014
26. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 371:213–223, 2014
27. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 373:2425–2437, 2015
28. Fung-Leung WP. Phosphoinositide 3-kinase delta (PI3Kdelta) in leukocyte signaling and function. *Cell Signal* 23:603–608, 2011
29. Herman SE, Gordon AL, Wagner AJ, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase-delta inhibitor CAL-101 shows promising preclinical activity in chronic lymphocytic leukemia by antagonizing intrinsic and extrinsic cellular survival signals. *Blood* 116:2078–2088, 2010
30. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 374:311–322, 2015
31. Byrd JC, Lin TS, Dalton JT, et al. Flavopiridol administered using a pharmacologically derived schedule is associated with marked clinical efficacy in refractory, genetically high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 109:399–404, 2007
32. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 16:2825–2833, 1998
33. Huhn D, von Schilling C, Wilhelm M, et al. Rituximab therapy of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 98:1326–1331, 2001
34. Bologna L, Gotti E, Da Roit F, et al. Ofatumumab is more efficient than rituximab in lysing B chronic lymphocytic leukemia cells in whole blood and in combination with chemotherapy. *J Immunol* 190:231–239, 2013
35. Herter S, Herting F, Mundigl O, et al. Preclinical activity of the type II CD20 antibody GA101 (obinutuzumab) compared with rituximab and ofatumumab in vitro and in xenograft models. *Mol Cancer Ther* 12:2031–2042, 2013
36. Jain N, O'Brien S. Targeted therapies for CLL: Practical issues with the changing treatment paradigm. *Blood* S0268-960X(15)00095-8, 2015
37. Davila ML, Bouhassira DC, Park JH, et al. Chimeric antigen receptors for the adoptive T cell therapy of hematologic malignancies. *Int J Hematol* 99:361–371, 2014
38. Porter DL, Levine BL, Kalos M, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 365:725–733, 2011
39. Huergo-Zapico L, Acebes-Huerta A, Gonzalez-Rodriguez AP, et al. Expansion of NK cells and reduction of NKG2D expression in chronic lymphocytic leukemia. Correlation with progressive disease. *PLoS One* 9:e108326, 2014
40. McClanahan F, Hanna B, Miller S, et al. PD-L1 checkpoint blockade prevents immune dysfunction and leukemia development in a mouse model of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 126:203–211, 2015
41. Sagiv-Barfi I, Kohrt HE, Czerwinski DK, et al. Therapeutic antitumor immunity by checkpoint blockade is enhanced by ibrutinib, an inhibitor of both BTK and ITK. *Proc Natl Acad Sci USA* 112:E966–972, 2015
42. Dillman RO. Immunophenotyping of chronic lymphoid leukemias. *J Clin Oncol* 26:1193–1194, 2008