

Allt bättre behandlings – och nya kombinationer ger hopp

Utredning och behandling av KLL, kronisk lymfatisk leukemi, kommer sannolikt att förändras snabbt de närmaste åren. Det kommer att bli mycket intressant att följa resultaten av pågående och planerade studier där man kombinerar cytostatika, antikroppar, BCR-hämmare och bcl-2-hämmare på olika sätt. Både olika kombinationer samt även sekvensen av olika behandlingar är av stort intresse. Förhoppningsvis kan studierna designas så att relevanta frågor om hur dessa preparat ska kombineras på bästa sätt besvaras.

Det skriver **Mattias Mattsson**, överläkare vid Akademiska sjukhuset i Uppsala, i en översikt av kunskapsläget inom KLL.

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är den vanligaste leukemisjukdomen hos vuxna i Sverige, och har av många tidigare ansetts vara en lugn sjukdom som främst drabbar äldre, företrädesvis män (gammelmansleukemi) och där behandlingsalternativen varit få och förhållandevis enkla.

Vad gäller åldern vid insjuknande, så är medianålder vid diagnos av KLL 71 år, något som inte skiljer sig från de flesta andra blodmaligniteter (AML, MDS, myelom, med flera), och i svenska KLL-registret är 27 procent av patienterna yngre än 65 år vid diagnostillfället¹.

För de KLL-patienter som inte har symtom eller dåliga blodvärden gäller fortfarande exspektans (watch and wait), då man inte visat nytta av behandling för denna patientgrupp.

Två tredjedelar av patienterna behöver dock förr eller senare behandling för sin sjukdom, och för dessa har behandlingsalternativen ökat signifikant de senaste tio åren. Registerdata visar också att överlevnaden för KLL-patienter successivt ökat parallellt med framsteg i behandlingen.

Trots detta visar siffror från svenska KLL-registret att förväntad relativ överlevnad vid behandlingskrävande

resultat vid KLL
om ytterligare förbättringar

KLL-sjukdom är signifikant förkortad, speciellt för de två tredjedelar av patienterna som är äldre än 65 år, vilket visar att förbättring av behandlingen och nya behandlingar behövs¹.

De senaste åren har också tillkommit nya läkemedel i form av B-cellsreceptorhämmare (BCR-hämmare), och vidare är bcl-2-hämmare på väg in i behandlingsarsenalerna. Samtidigt har presenterats nya viktiga data avseende ”äldre” behandlingar med kemoimmunoterapi, inklusive påvisande av grupper av patienter med mycket god långtidseffekt av dessa.

Sammantaget gör detta att det kommer att ställas allt högre krav på kunskap om prognostisering och prediktion, det vill säga hur vi kan välja rätt behandling till olika patientgrupper. Även kunskaper om de nya läkemedlens speciella egenskaper och bieffekter, men också vilka patienter som har störst nytta av äldre behandlingar behövs, vilket den här översikten vill belysa.

DIAGNOSTIK – FÖRENKLING OCH FÖRBÄTTRING

Diagnostiken av KLL är i de flesta fall enkel, och baseras på påvisande av $> 5 \times 10^9/L$ klonala B-lymfocyter i blod. Dessa ska vara morfologiskt mogna och ha en typisk fenotyp (CD5+/CD19+/CD23+, svagt CD20+, samt påvisande av kappa- eller lambdaklonalitet)².

För diagnos behöver alltså inte benmärgsprov genomföras, vilket dock bör utföras inför eventuell behandlingsstart. Inte heller radiologi behövs för diagnostiken.

Differentialdiagnostiskt är det i en del fall andra lågmaligna lymfom (främst mantelcellslymfom) som kan bereda problem, men med användande av ett flertal olika ytmarkörer är oftast diagnostiken oproblematiske.

Vid lymfomsjukdom med celler med samma fenotyp som KLL, men utan lymfocytos i blod eller signifikant benmärgsinfiltration, ställs diagnosen småcelligt lymfocytärt lymfom (SLL) som utöver detta handläggs på samma sätt som KLL.

Om patienten har en population av klonala B-lymfocyter $< 5 \times 10^9$ /liter och inga tecken på lymfomsjukdom så ska

istället diagnosen monoklonal B-cellslymfocytos (MBL) sättas. MBL delas i sin tur in i lågnivå-MBL ($< 0,5 \times 10^9$ /liter klonala B-celler) samt högnivå-MBL ($> 0,5 \times 10^9$ /liter) där den förstnämnda inte kopplats till ökad risk för KLL-insjuknande, och där monitorering inte rekommenderas, medan högnivå-MBL är förenat med en årlig risk på cirka 1 procent för KLL och bör följas upp.

BEHANDLINGSINDIKATIONER SOM TIDIGARE

KLL ska behandlas om sjukdomen ger upphov till B-symtom (ofrivillig vikt-nedgång, nattsvevningar eller långdragen feber utan infektion), cytopenier till följd av benmärgssvikt, besvärande lymfadenopati eller splenomegali/hepatomegali alternativt immunorsakad cytopeni (främst autoimmun hemolys) som inte svarar på sedvanlig behandling. Snabbt stigande lymfocytantal kan vägas in i beslutet men ska inte ensamt vara behandlingsindikation. Nivån på lymfocyter är i sig ingen indikation för behandling och en del patienter kan ha kraftigt förhöjda lymfocyt-nivåer utan att ha behandlingsindikation eller utveckla sådan över lång tid.

Vad bör värderas inför start av behandling?

Som nämnts kommer kunskap om möjligheterna till prognostisering och prediktion inför behandlingsstart att bli allt viktigare, varför detta är värt att gå igenom mer i detalj.

Patientens ålder spelar in vid val av behandling. Behandling med FCR (fludarabin+cyklofosfamid+rituximab), som rekommenderas som förstahandsbehandling, innebär risker för myelosuppression och lymfopeni med åtföljande infektioner. Många äldre har nedsatt njurfunktion vilket måste beaktas vid fludarabinbehandling. Den nyligen publicerade CLL10-studien visade på bättre effekt av FCR jämfört med BR (bendamustin+rituximab)³, men att denna fördel försvann hos patienter > 65 års ålder på grund av ökad risk för infektioner, varför BR, alternativt klorambucil kombinerad med CD20-antikropp är att föredra hos äldre.

Även annan sjuklighet och mediciner (exempelvis antikoagulantia el-

ler CYP3A4-hämmare) är viktigt att beakta, både vid kemoimmunoterapi och om B-cellsreceptorhämmar-behandling är aktuellt.

Stadieindelning enligt Rai och Binet har varit grundpelaren i prognostisering av KLL de senaste 40 åren. Det är enkelt genomförbart (bedömning av Hb, TPK, lymfadenopati och hepato/splenomegali) men har som ensamt prognosverktyg minskat i betydelse och styr i sig inte val av behandling. Dels har andelen patienter i lågriskgruppen (Binet A, Rai 0-I) ökat på grund av tidigare diagnos, dels är behandlingsresultaten för de övriga patienterna (Binet B-C och Rai II-IV) likvärdiga.

Påvisande av genetiska avvikelser i KLL-cellerna med fluorescence in situ hybridization (FISH) bör genomföras inför behandlingsstart. Standard är analys av förekomst av deletion 13q, trisomi 12, deletion 11q samt deletion 17p, där någon eller flera av dessa avvikelser hittas hos > 80 procent av patienterna⁴. Den sistnämnda avvikelser (deletion 17p) har hittills varit den enda starka prediktiva biologiska markören, det vill säga en markör som styr val av behandling. Den ger upphov till funktionsbortfall av genen för proteinet p53 och åtföljande cytostatikaresistens och är associerad med dålig prognos. För dessa patienter är rådet andra alternativa behandlingar än kemoimmunoterapi och i vissa fall allogen stamcells-transplantation.

Deletion 17p påvisas hos cirka 5 procent av patienterna vid analys inför primärbehandling. På grund av klonal evolution ökar andelen efter behandling och vid avancerad KLL är andelen 30-40 procent.

Vid FISH-analys påvisas enbart deletion av korta armen på kromosom 17 och inte mutationer i TP53-genen, vilka också leder till funktionsbortfall av genen. Med sekvenseringstekniker kan TP53-mutationer hittas hos ytterligare cirka 5 procent av patienterna inför primärbehandling. Flera studier har visat att detta har samma signifikans som deletion 17p och rekommenderas nu att analyseras inför behandling. Fram till idag har använts Sangersekvensering, men nya tekniker, next generation sequencing (NGS), är under införande

som dels kan påvisa mindre TP53-muterade kloner (som har samma kliniska signifikans) dels kan påvisa även andra mutationer (till exempel NOTCH1 och SF3B1) som troligen kommer att vara relevanta med ökad kunskap framöver, bland annat är NOTCH1-hämmare under utveckling.

Med hänvisning till den tidigare nämnda risken för klonal evolution rekommenderas analys med FISH och sekvensering för påvisande av TP53-mutation att genomföras både inför primär- och recidivbehandling.

Analys av om genen för den tunga immunglobulinkedkjan (IGHV) i KLL-cellens B-cellsreceptor (BCR) genomgått somatisk hypermutation eller ej, har varit en känd mycket stark prognostisk markör sedan 1999. Då publicerades två studier som visade att patienter med omuterad IGHV (cirka 40 procent av patienterna) har en signifikant sämre prognos än de med muterad IGHV (cirka 60 procent)^{5,6}. Detta har dock inte styrt behandlingsval tidigare.

Nya data med långtidsuppföljningar av patienter som behandlats med kemoimmunoterapi i form av FCR har nu visat att även IGHV-mutationsstatus kan användas som ett verktyg för att värdera sannolikheten för effekt av behandling, speciellt om det kombineras med analys av genetiska avvikelser påvisade med FISH⁷. Vid muterad IGHV och samtidigt påvisande av deletion 13q, trisomi 12 eller deletion 11q så är långtidsresultaten av FCR-behandling mycket goda, även med vad som verkar vara en plåtå i överlevnadskurvorna. Detta pekar på att analys av IGHV-status kommer att ha betydelse vid behandlingsval framöver.

I tillägg till ovannämnda markörer har det senaste decenniet tillkommit en oerhört stor mängd andra prognostiska markörer av mer eller mindre stark signifikans. Även förslag att kombinera dessa till prognostiska score/index har framförts, även om inget sådant hittills har fått genomslag i klinisk praxis. Senast har presenterats ett så kallat CLL-IPI (CLL international prognostic index) som kombinerar ålder, stadium, IGHV-mutationsstatus, deletion 17p/TP53-mutation samt β_2 -mikroglobulin och som har visats ha ett starkt prog-

nostiskt värde både vad gäller tid från diagnos till start av behandling, samt överlevnad från start av behandling.

speciellt patienter med muterade IGHV-gener i kombination med vissa genetiska avvikelser har mycket god

”Ett flertal studier har visat att kombinationen av cytostatika och CD20-antikroppar är effektivare än cytostatika- eller antikroppsbehandlingar var för sig.”

KEMOIMMUNOTERAPI – FORTFARANDE FÖRSTAHANDSVAL FÖR DE FLESTA

Ett flertal studier har visat att kombinationen av cytostatika och CD20-antikroppar är effektivare än cytostatika- eller antikroppsbehandlingar var för sig.

Kombinationen FCR (fludarabin + cyklofosfamid + rituximab) är den mest potenta kombinationen och var också den första behandling som i och med publiceringen av CLL8-studien 2010 kunde visa förlängd överlevnad jämfört med äldre behandlingar⁸. Som beskrivits tidigare gör dock myelosuppression, lymfopeni m.m. att äldre patienter eller de med samsjuklighet får problem med toxicitet. Kombinationen bendamustin + rituximab (BR) är ett behandlingsval som fått allt större användning i Sverige de senaste åren. Kombinationen är inte lika effektiv som FCR, men den lägre toxiciteten gör att den är att föredra hos äldre patienter (>65 år) eller de med viss samsjuklighet. Främsta biverkan är myelosuppression.

Klorambucil var tidigare det vanligaste behandlingsvalet till äldre. Nya studier har dock visat att klorambucil kombinerat med CD20-antikroppar (rituximab och obinituzumab) leder till förlängd progressionsfri och total överlevnad jämfört med singelbehandling⁹. Även kombinationen klorambucil med ofatumumab har visats vara effektiv.

Någon direkt jämförande studie mellan BR och klorambucil + CD20-antikropp är inte gjord.

Som beskrivs ovan så har nyligen publicerade studier med långtidsuppföljning efter FCR-behandling visat att

prognos, medan patienter med TP53-defekt som känt har dålig effekt av denna behandling.

Totalt sett har alltså cytostatikabehandling ensamt nu ersatts med kemoimmunoterapi i de flesta fall.

Med tanke på allt fler alternativ av kemoimmunoterapi så är det förstås av stor vikt att känna till de olika kombinationernas fördelar respektive nackdelar, vilken infektionsprofilax som rekommenderas, hantering av neutropeni, infusionskomplikationer vid administrering av CD20-antikropp, skillnader mellan olika antikroppar m.m.

B-CELLSRECEPTORHÄMMARE – NYA MEN ETABLERADE BEHANDLINGAR TILL VISSA PATIENTER

Alla KLL-celler har på sin yta en B-cellsreceptor (BCR) som förmedlar signaler vid antigenstimulering, och som reglerar ”homing” till lymfoida organ, proliferation, differentiering och hämning av apoptos alternativt igångsättande av apoptos. Även utan antigenstimulering sker en lågradig tonisk signalering som förhindrar apoptos. Signaleringen från cellytan till cellens inre sker via flera kaskadsystem involverande tyrosinkinaser.

Sedan 2015 är två olika B-cellsreceptorhämmare godkända för användning vid KLL, vilka fungerar genom hämning av tyrosinkinaser i signalöverföringen. De fördelar man ser med BCR-hämmare är bland annat att de har god effekt även vid TP53-defekt samt att de har ett annat och i många avseenden mildare biverkningspek-

trum än cytostatika. De är även praktiskt enkla behandlingar med daglig, kontinuerlig tablettbehandling.

En klasseffekt vid behandling med BCR-hämmare är att de initialt ger en frisättning av KLL-celler från lymfoida organ. Patienterna får då, parallellt med att lymfkörtlar och mjälte minskar i storlek, en initial lymfocytos som kan vara uttalad, med maximala nivåer efter cirka fyra veckor. Detta är viktigt att känna till, och informera patienten om, så att det inte feltolkas som sjukdomsprogress. Upp till 25 procent av patienterna behandlade med ibrutinib har en kvarstående lymfocytos även efter ett års behandling, vilket inte verkar vara kopplat till sämre prognos hos denna grupp.

Ibrutinib (Imbruvica) är en irreversibel hämmare av Brutons tyrosinkinas (BTK) vilken administreras som daglig, kontinuerlig per oral behandling. Den är nu godkänd i Sverige för behandling av tidigare obehandlad KLL och tidigare behandlad KLL, det senare även i kombination med BR.

skrivna om än med låg frekvens. I studier har man även sett en ökning av risken att utveckla förmaksflimmer med cirka nio procent som utvecklat detta efter fem års användning i en nyligen presenterad uppföljning. Då kombinationen ibrutinib med warfarin inte är studerad bör man noga värdera hur eventuell antikoagulation ska hanteras och NOAKs kan vara ett alternativ. Andra vanliga biverkningar är diarré, speciellt initialt. Att tänka på vid ibrutinibbehandling är att den metaboliseras via CYP3A4-systemet varför interaktioner kan vara ett problem.

På ASH-mötet i december 2016 presenterades uppföljningsdata efter fem år, där man ser en minskad frekvens biverkningar över tid, men också risk för sjukdomsprogress speciellt hos tidigare behandlade patienter med komplex karyotyp och/eller TP53-defekt. Efter fem år stod 65 procent av primärbehandlade och 30 procent av R/R KLL kvar på behandling.

Idelalisib (Zydelig) är en reversibel hämmare av PI3Kδ och är godkänt för

ning av det bör patienter behandlade med idelalisib ges pneumocystisprofylax samt följas upp avseende CMV-reaktivering.

Det finns även publicerat studier där man kombinerat ibrutinib respektive idelalisib med BR och visat bättre resultat jämfört med BR ensamt. Tyvärr har man i dessa ingen jämförande arm med singelbehandling varför det är svårt att värdera effekten av BR-tillägg.

Resistensutveckling vid BCR-hämmarbehandling ses, där man för ibrutinib har identifierat mutationer i BTK (C481S) samt i PLCγ2, medan mekanismerna för idelalisib är mindre kartlagda. Det går vid resistens att byta till alternativ BCR-hämmare men resultaten är då sämre än vid behandlingsbyte på grund av intolerans.

Under utveckling är även andra generationens BTK- och PI3K-hämmare där man kommit längst med acalabrutinib (fas I-II data publicerade) som är en irreversibel BTK-hämmare utan trombocyttaggregationshämmning, och vad det verkar, lägre risk för förmaksflimmer.

BCL-2-HÄMMARE – KOMMANDE

ALTERNATIV

Vid KLL har tumörcellerna, liksom vid många andra maligniteter, uppreglerat det anti-apoptotiska proteinet bcl-2. Man har därför utvecklat bcl-2-hämmare, där man kommit längst med venetoclax, som nu studeras vid en mängd olika blodmaligniteter. Mekanismen är alltså skild från BCR-hämmare och innebär ett nytt angreppssätt på tumörcellerna. EMA godkände i december 2016 användande av venetoclax vid KLL med TP53-defekt där patienten ej är lämplig för BCR-hämmare eller sviktat på sådan behandling. Godkännande gäller även patienter utan TP53-defekt vid svikt på både kemoimmunoterapi och BCR-hämmare. Detta mot bakgrund av publicerade fas I-II data som visat god effekt i dessa situationer, inklusive en relativt stor andel patienter som når komplett remission, vilket man sällan ser vid BCR-hämmarbehandling. Venetoclax ges som kontinuerlig tablettbehandling. Då man i tidiga studier såg problem med tumörlyssyndrom (TLS) sker insättning genom successiv doshöjning under fem veck-

”Användandet av allogen stamcells-transplantation vid KLL har minskat dramatiskt de senaste åren.”

I fas III-studier har den visats vara mer effektiv jämfört med klorambucil (ensamt) vid primärbehandling av äldre¹⁰, samt jämfört med ofatumumab (ensamt) vid relapserad/refraktär (R/R) KLL¹¹. Den har också visats ha god effekt vid KLL med TP53-defekt, men dessa patienter har trots detta en sämre prognos jämfört med gruppen utan denna förändring. Några jämförande studier med dagens rekommenderade kemoimmunoterapier (FCR, BR, klorambucil+CD20-antikropp) finns inte publicerade. Ibrutinib ger en hämning av trombocyttaggregation vilket hos många patienter leder till besvär med petechier och echymoser, även allvarligare blödningar finns be-

patienter med recidiv av KLL eller för primärbehandling vid TP53-defekt om inget alternativ finns tillgängligt. Detta i kombination med rituximab, baserat på en fas III-studie där man jämförde idelalisib+rituximab med placebo+rituximab hos högriskpatienter utan alternativa behandlingsval¹².

Idelalisib har ett biverkningsspektrum med ökad risk för autoimmuna fenomen, främst koliter och leverpåverkan men även pneumoniter. Våren 2016 rapporterades också en ökad mängd infektionskomplikationer, inklusive dödsfall, i tre studier vid primärbehandling av KLL och lågmaligna lymfom vid kombinationsbehandlingar inklusive idelalisib. Med anled-

"BCR-hämmare har en etablerad plats i behandlingen till vissa patientgrupper, och bcl-2-hämmare 'knackar på dörren'."

or. Hos högriskpatienter dessutom med särskild profylax mot TLS. I övrigt ses myelosuppression som en relativt vanlig biverkan.

ALLOGEN STAMCELLSTRANSPLANTATION – SVÅRA VAL

Användandet av allogen stamcellstransplantation vid KLL har minskat dramatiskt de senaste åren. Då kunskapsläget just nu är oklart och snabb utveckling av behandlingsalternativ sker, kan inga generella råd ges idag, men man bör diskutera denna fråga med KLL-expert/transplantationscen-

trum vid högrisksjukdom (TP53-defekt, komplex karyotyp, purinanalogre fraktär sjukdom) och definitivt vid svikt på BCR-hämmarbehandling.

FRAMTID – FÖRÄNDRINGAR ATT VÄNTA

Sammanfattningsvis kommer med all sannolikhet utredning och behandling av KLL att förändras snabbt de närmaste åren.

Dagens förstahandsval vid behandling är fortfarande kemoimmunoterapi till majoriteten av patienterna. Cytostatika ensamt bör användas i endast ett fåtal fall. BCR-hämmare har en etable-

rad plats i behandlingen till vissa patientgrupper, och bcl-2-hämmare "knackar på dörren".

Mycket intressant kommer att bli att följa resultaten av pågående och planerade studier där man kombinerar cytostatika, antikroppar, BCR-hämmare och bcl-2-hämmare på olika sätt. Av intresse är både olika kombinationer samt även sekvensen av olika behandlingar. Förhoppningsvis kan studierna designas så att relevanta frågor om hur dessa preparat ska kombineras på bästa sätt besvaras.

Viktigt är då också att jämföra med dagens etablerade behandlingar med kemoimmunoterapi, där alltså nya data visat på mycket god långtidseffekt hos vissa patientgrupper. Risken är annars att effektiva behandlingar faller bort. Långtidsdata vad gäller nya behandlingar saknas av naturliga skäl idag, och måste följas upp framöver.

Förutom ovan beskrivna behandlingar förväntas också mer kunskap om alternativa strategier såsom CAR-T-be-

Sildenafil **Orion**
Sildenafil

Hårda erektioner till ett lågt pris*

Med Sildenafil Orion kan du erbjuda dina patienter ett generiskt alternativ med ett lågt pris som lagerhålls av majoriteten av apoteken.¹⁻² Sildenafil Orion uppfyller samma krav på effekt, säkerhet och kvalitet som originalläkemedlet.

* Jämfört med originalläkemedlet

Referenser: 1) AUP 2017-02-01 www.apoteket.se, www.apotekhartat.se, www.kronansapotek.se. Fri prissättning råder för Sildenafil och respektive apotekskedja sätter sitt egna konsumentpris.
2) Apoteket AB, Apoteksgruppen, Apotek Hjärtat, Kronans apotek, Apotea.

Sildenafil Orion (sildenafil) [Rx]. Ej Förmån. Behandling av män med erektil dysfunktion, vilket är en oförmåga att få eller bibehålla en erektion tillräcklig för en tillfredsställande sexuell aktivitet. För att Sildenafil Orion ska vara effektivt krävs sexuell stimulering. Tabletter 25 mg, 50 mg, och 100 mg. Senaste översyn av produktresumé: 2016-08-03. För ytterligare information se www.fass.se.

Orion Pharma AB • Box 520 • 192 05 Sollentuna • www.orionpharma.se



ORION
PHARMA

handling, PD1-PDL1-hämmare, immunmodulerare och flera andra.

Om de ökade behandlingsmöjligheterna ska leda till äkta individualiserad behandling krävs samtidigt utveckling av prediktiva biologiska sjukdomsmarkörer. Bara med hjälp av sådana kan vi styra behandlingen rätt från början. Slutligen behövs också fortsatt utveckling av metoder för att monitorera och utvärdera sjukdomen under pågående behandling samt efter avslutad behandling.

Spännande fortsättning följer...

REFERENSER

- 1: Kronisk lymfatisk leukemi Nationellt kvalitetsregister Årsrapport nr. 2 2007-2014 http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/kl/kl_natkvalregrapp2016_v2.pdf
- 2: Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating MJ, Montserrat E, Rai KR, Kipps TJ; International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia.. 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*. 2008 Jun 15;111(12):5446-56. doi: 10.1182/blood-2007-06-093906. Erratum in: *Blood*. 2008 Dec 15;112(13):5259.
- 3: Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, Lange E, Köppler H, Kiehl M, Sökler M, Schlag R, Vehling-Kaiser U, Köchling G, Plöger C, Gregor M, Plesner T, Trneny M, Fischer K, Döhner H, Kneba M, Wendtner CM, Klapper W, Kreuzer KA, Stilgenbauer S, Böttcher S, Hallek M; international group of investigators.; German CLL Study Group (GCLLSG).. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jul;17(7):928-42. doi: 10.1016/S1473-0455(16)30051-1.
- 4: Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, Döhner K, Bentz M, Lichter P. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000 Dec 28;343(26):1910-6.
- 5: Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valletto A, Allen SL, Buchbinder A, Budman D, Dittmar K, Kolitz J, Lichtman SM, Schulman P, Vinciguerra VP, Rai KR, Ferrarini M, Chiorazzi N. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999 Sep 15;94(6):1840-7.
- 6: Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999 Sep 15;94(6):1848-54.
- 7: Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, Langerbeins P, von Treckow J, Engelke A, Maurer C, Kovacs G, Herling M, Tausch E, Kreuzer KA, Eichhorst B, Böttcher S, Seymour JF, Ghia P, Marston P, Kneba M, Wendtner CM, Döhner H, Stilgenbauer S, Hallek M. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016 Jan 14;127(2):208-15. doi: 10.1182/blood-2015-06-651125.
- 8: Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, Hensel M, Hopfinger G, Hess G, von Grünhagen U, Bergmann M, Catalano J, Zinzani PL, Caligaris-Cappio F, Seymour JF, Berrebi A, Jäger U, Cazin B, Trneny M, Westermann A, Wendtner CM, Eichhorst BF, Staib P, Bühler A, Winkler D, Zenz T, Böttcher S, Ritgen M, Mendila M, Kneba M, Döhner H, Stilgenbauer S; International Group of Investigators.; German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group.. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1164-74. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5.
- 9: Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, Chagorova T, de la Serna J, Dillhuydy MS, Illmer T, Opat S, Owen CJ, Samoylova O, Kreuzer KA, Stilgenbauer S, Döhner H, Langerak AW, Ritgen M, Kneba M, Asikanius E, Humphrey K, Wenger M, Hallek M. Obinituzumab plus chlorambucil in patients with CLL and co-existing conditions. *N Engl J Med*. 2014 Mar 20;370(12):1101-10. doi: 10.1056/NEJMoa1313984.
- 10: Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, Coutre S, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Devereux S, Barr PM, Furman RR, Kipps TJ, Cymbalista F, Pocock C, Thornton P, Caligaris-Cappio F, Robak T, Delgado J, Schuster SJ, Montillo M, Schuh A, de Vos S, Gill D, Bloor A, Dearden C, Moreno C, Jones JJ, Chu AD, Fardis M, McGreivoy J, Clow F, James DF, Hillmen P; RESONATE Investigators.. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Jul 17;371(3):213-23. doi: 10.1056/NEJMoa1400376.
- 11: Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Bairey O, Hillmen P, Bartlett NL, Li J, Simpson D, Grosicki S, Devereux S, McCarthy H, Coutre S, Quach H, Gaidano G, Maslyak Z, Stevens DA, Janssens A, Offner F, Mayer J, O'Dwyer M, Hellmann A, Schuh A, Siddiqi T, Polliack A, Tam CS, Suri D, Cheng M, Clow F, Styles L, James DF, Kipps TJ; RESONATE-2 Investigators.. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2015 Dec 17;373(25):2425-37. doi: 10.1056/NEJMoa1509388.
- 12: Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, Barrientos JC, Zelenetz AD, Kipps TJ, Flinn I, Ghia P, Eradat H, Ervin T, Lamanna N, Coiffier B, Pettitt AR, Ma S, Stilgenbauer S, Cramer P, Aiello M, Johnson DM, Miller LL, Li D, Jahn TM, Dansey RD, Hallek M, O'Brien SM. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Mar 13;370(11):997-1007. doi: 10.1056/NEJMoa1315226.

MATTIAS MATTSSON, ÖVERLÄKARE,
AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA,
MATTIAS.MATTSSON@AKADEMISKA.SE

