

# 伊布替尼单药方案与CHOP方案治疗慢性淋巴细胞白血病的临床疗效观察

段春英<sup>1</sup>, 吴少玲<sup>2\*</sup>, 袁海峰<sup>1</sup>, 宋 峤<sup>1</sup>, 曹 正<sup>1</sup>

<sup>1</sup>青岛大学医学部, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属医院血液科, 山东 青岛

Email: \*qdwushaoling@163.com

收稿日期: 2020年11月2日; 录用日期: 2020年11月23日; 发布日期: 2020年11月30日

## 摘 要

目的: 观察伊布替尼单药方案与CHOP方案治疗初治慢性淋巴细胞白血病的临床疗效及安全性。方法: 回顾性分析2014年03月~2020年03月在青岛大学附属医院血液科治疗的48例初治慢性淋巴细胞白血病患者, 根据治疗方案不同, 将其分为伊布替尼组(30例)及CHOP组(18例), 对比两组治疗方案的临床疗效及不良反应。结果: 本研究共纳入48例患者, 结果显示伊布替尼组的总有效率(ORR)高于CHOP组(93.33% vs 40.00%),  $p < 0.01$ ; 伊布替尼组患者1年无进展生存(PFS)率明显高于CHOP组(80.00% vs 33.33%), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 伊布替尼组患者1年总生存率(OS)为96.67%, 而CHOP组为63.33%, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 在接受伊布替尼治疗的患者中, 36.67%发生了不良事件, 包括出血、房颤、腹泻、感染等; 在接受CHOP方案治疗的患者中, 有53.33%发生不良反应, 包括中性粒细胞减少、贫血、出血和呕吐。结论: 伊布替尼治疗初治慢性淋巴细胞白血病患者可达到较高的缓解率, 延长无进展生存期, 不良反应多为I-II级, 较传统化学疗法具有更好的耐受性。

## 关键词

伊布替尼, CHOP, 慢性淋巴细胞白血病, 有效性, 安全性

# Clinical Efficacy of Ibrutinib Monotherapy and CHOP in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia

Chunying Duan<sup>1</sup>, Shaoling Wu<sup>2\*</sup>, Haifeng Yuan<sup>1</sup>, Qiao Song<sup>1</sup>, Zheng Cao<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Department of Hematology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

\*通讯作者。

文章引用: 段春英, 吴少玲, 袁海峰, 宋峤, 曹正. 伊布替尼单药方案与CHOP方案治疗慢性淋巴细胞白血病的临床疗效观察[J]. 临床医学进展, 2020, 10(11): 2819-2826. DOI: 10.12677/acm.2020.1011428

## Abstract

**Objective:** To observe the clinical efficacy and safety of ibrutinib single drug regimen and CHOP regimen in the treatment of primary chronic lymphocytic leukemia. **Methods:** A retrospective analysis was performed on 48 newly treated patients with chronic lymphocytic leukemia who were treated in the hematology department of Qingdao University Hospital from March 2014 to March 2020. According to different treatment regimens, they were divided into ibrutinib group (30 cases) and CHOP group (18 cases). The clinical efficacy and adverse reactions of treatment regimens of the two groups were compared. **Results:** A total of 48 patients were included in this study. The results showed that the total effective rate (ORR) of the ibrutinib group was higher than that of the CHOP group (93.33% vs 40.00%),  $P = 0.009$ . The 1-year progression-free survival (PFS) rate in the ibrutinib group was significantly higher than that in CHOP group (80.00% vs 33.33%), and the difference was statistically significant ( $P = 0.025$ ). 1-year overall survival (OS) was 96.67% in the ibrutinib group, and 63.33% in CHOP group, with statistically significant differences ( $P = 0.003$ ). Among patients treated with ibrutinib, 36.67% had adverse events, including bleeding, atrial fibrillation, diarrhea, infection, etc. Adverse reactions, including neutropenia, anemia, bleeding, and vomiting, occurred in 53.33% of patients treated with CHOP. **Conclusion:** Ibrutinib can achieve higher remission rate and prolong progression free survival time in newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. The adverse reactions are mostly grade I - II, which is more tolerable than traditional chemotherapy.

## Keywords

Ibrutinib, CHOP, Chronic Lymphocytic Leukemia, Effectiveness, Security

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

慢性淋巴细胞白血病(Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL)是一种成熟 B 淋巴细胞的恶性克隆增殖性疾病,临床上主要表现为外周血中淋巴细胞计数增多,肝脾及淋巴结肿大,晚期可表现为骨髓进行性衰竭(贫血、血小板计数减少等),是西方国家常见的 B 细胞恶性肿瘤之一;每年发病率在 4~10/10 万之间[1] [2] [3] [4],男性 CLL 发病率几乎是女性的两倍,且 CLL 发病率随年龄增加,CLL 发病率在我国也逐年增加。虽然 CLL 通常表现为惰性病程,但就目前治疗手段而言,它在很大程度上仍然是不可治愈的疾病,且预后具有异质性,对于具有高危细胞遗传学因素的患者,常无法获得持久缓解[5]。化学免疫疗法在疾病的治疗过程中也取得一定的疗效,但因其毒副作用,在老年及一般状况较差患者中的应用受到一定限制。通过对 CLL 发病机制的研究发现,布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton tyrosine kinase, BTK)是 B 细胞受体信号转导的关键成分,被认为是慢性淋巴细胞白血病发病机制的重要驱动因素[6] [7] [8];伊布替尼是一种活性高、选择性不可逆的 BTK 抑制剂,随着 B 细胞受体通路抑制剂伊布替尼的出现,使 CLL 的治疗取

得新的进展。多项研究[9] [10] [11]表明伊布替尼在治疗慢性淋巴细胞白血病中具有良好的疗效,可提高患者的缓解率及无进展生存期,且具有良好的耐受性,NCCN指南也推荐伊布替尼作为CLL患者的一线治疗方案。由于伊布替尼上市不久且价格昂贵,既往我院CLL患者多用CHOP方案治疗,所以本研究回顾性分析伊布替尼单药治疗与CHOP方案治疗初治慢性淋巴细胞白血病的临床疗效及不良反应。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 研究对象

回顾性分析2014年03月至2020年03月就诊于我院的初治慢性淋巴细胞白血病患者,纳入标准:①根据CLL诊断标准[12]确诊为慢性淋巴细胞白血病;②具备治疗指征[12]且治疗前未接受过其他治疗;③无严重心脏疾病及肝肾功能损害;根据纳入标准,共有48例初治CLL患者入围,根据治疗方案不同,将其分为伊布替尼组及CHOP组2组。本次研究已获得医院医学伦理委员会的批准。(具体资料见表1)。

**Table 1.** Basic clinical characteristics of the two groups of patients

**表 1.** 2组患者的临床基本特征

项目	伊布替尼组 (n = 30)	CHOP组 (n = 18)	$\chi^2$ 值	P
性别			0.024	0.878
男	19 (63.33%)	11 (61.11%)		
女	11 (36.67%)	7 (38.89%)		
年龄			0.058	0.809
>65岁	21 (70.00%)	12 (66.67%)		
<65岁	9 (30.00%)	6 (33.33%)		
Binet分期			0.366	0.833
A期	9 (30.00%)	4 (22.22%)		
B期	8 (26.67%)	5 (27.78%)		
C期	13 (43.33%)	9 (50.00%)		
Rai分期			0.392	0.983
0期	6 (20.00%)	4 (22.22%)		
I期	5 (16.67%)	3 (16.67%)		
II期	9 (30.00%)	5 (27.78%)		
III期	7 (23.33%)	5 (27.78%)		
IV期	3 (10.00%)	3 (16.67%)		
TP53状态			0.019	0.891
突变	9 (37.50%)	4 (40.00%)		
未突变	15 (62.50%)	6 (60.00%)		
IGHV状态			0.002	0.961
突变	7 (29.17%)	3 (30.00%)		
未突变	17 (70.83%)	7 (70.00%)		
del(17p)			0.407	0.704
是	10 (41.67%)	3 (30.00%)		
否	14 (58.33%)	7 (70.00%)		

## 2.2. 治疗方案

伊布替尼组：伊布替尼 420 mg/次，每日 1 次口服；CHOP 组：环磷酰胺 0.75 g/m<sup>2</sup>·d，静脉滴注 d1，表阿霉素 50 mg/m<sup>2</sup>·d，静脉滴注 d1，长春地辛 2.8 mg/m<sup>2</sup>·d，静脉滴注 d1，强的松 100 mg·d 口服 d1-5；2 周检测血常规、肝肾功及监测不良反应；当出现粒细胞缺乏症时，给予刺激造血，必要时给予广谱抗生素抗感染等对症支持治疗；当出现严重贫血、血小板减少或出血等情况时，给予成分输血支持治疗。

## 2.3. 疗效评价标准

本研究的临床疗效评价标准参考 CLL 2018 年版的 IWCLL 疗效标准[13]，具体为：完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、疾病进展(progressive disease, PD)，总有效率(overall response rate, ORR) = CR + PR，评估患者的完全缓解率、部分缓解率、疾病进展率、总有效率以及随访 1 年时的无进展生存率(progression-free survival, PFS)、总生存率(overall survival, OS)，根据临床疗效评价标准以治疗过程中的最佳疗效进行疗效评估。

## 2.4. 随访

随访时间从疾病确诊之日起，至 2020 年 3 月 31 日止。随访资料来源于患者的门诊、住院病历资料及电话随访记录。

## 2.5. 统计学方法

统计学方法采取为 SPSS22.0 软件包进行统计学分析，率的比较采用卡方检验和 Fisher 确切概率法，生存分析采用 Kaplan-Meier 法，采用 log-rank 检验进行组间比较，P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 两组疗效比较

伊布替尼组共 30 例，其中 7 例(23.33%)患者达到完全缓解(CR)高于 CHOP 组(1 例，6.67%)差异无统计学意义(P = 0.229)；伊布替尼组 21 例(70.00%)患者达到部分缓解(PR)，CHOP 组 PR 率为 33.33%，差异无统计学意义(P = 0.361)；伊布替尼组 2 例(3.33%)出现疾病进展，CHOP 组共 7 例(30.00%)患者出现疾病进展，差异具有统计学意义(P = 0.009)，(见表 2)。

**Table 2.** Curative effect analysis of the two groups (n, %)

**表 2.** 两组疗效分析(n, %)

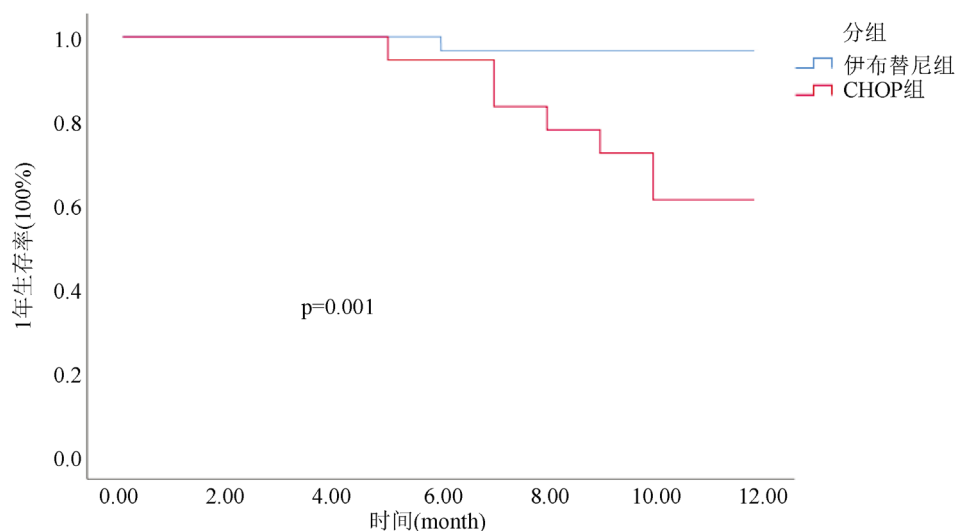
组别	n	CR	PR	PD
伊布替尼组	30	7 (23.33)	21 (70.00)	2 (3.33)
CHOP 组	18	1 (6.67)	10 (33.33)	7 (30.00)
$\chi^2$		2.560	1.026	7.667
p		0.229	0.361	0.009

### 3.2. 两组生存比较

伊布替尼组 1 例患者在随访期内因疾病进展出现严重肺部感染死亡，CHOP 组共 7 例患者死于疾病进展或并发症；伊布替尼组总有效率(ORR)为 93.33%，CHOP 组 ORR 为 40%，差异有统计学意义(P < 0.05)；伊布替尼组 1 年无进展生存(PFS)率为 80%高于 CHOP 组(33.33%)，差异有统计学意义(P < 0.05)；伊布替尼组 1 年生存率(OS)为 96.67%高于 CHOP 组(OS 率 63.33%)，差异均有统计学意义(P < 0.05)，(见表 3 及图 1)。

**Table 3.** Survival analysis of the two groups (n, %)**表 3.** 两组的生存分析(n, %)

组别	n	ORR	1 年 PFS	1 年 OS
伊布替尼组	30	28 (93.33)	24 (80.00)	29 (96.67)
CHOP 组	18	11 (40.00)	8 (33.33)	11 (63.33)
$\chi^2$		7.667	6.400	10.240
p		0.009	0.025	0.003

**Figure 1.** Comparison of 1-year overall survival rate (OS) between ibuprofen group and CHOP group**图 1.** 伊布替尼组与 CHOP 组之间 1 年总生存率(OS)的比较

### 3.3. 不良反应比较

不良反应分级参照 2017 年美国卫生及公共服务部常见不良反应评价标准(CTCAE)。伊布替尼组最常见的不良反应为出血,发生率为 20.00%,多表现为皮肤及粘膜的瘀点瘀斑,多为 1~2 级,无大出血事件发生,治疗过程中未减少药物用量或停药;CHOP 组 1~2 级出血事件的发生率为 33.33%,仅 1 例患者出现 3 级出血事件,给予止血、成分输血治疗后好转;伊布替尼组有 1 例患者出现新发房颤,发生率为 3.33%,给予复律及控制心率治疗心悸症状缓解,中间未停药。CHOP 组感染的发生率(1~2 级 43.33%, $\geq 3$  级 13.33%)高于伊布替尼组(1~2 级感染 13.33%,3~4 级感染,6.67%),给予粒细胞刺激因子或抗感染治疗后好转,所有患者均未停药或减少药物剂量;伊布替尼组有 2 例患者出现消化道症状,表现为腹泻,给予对症治疗后好转,其发生率远远低于 CHOP 组(6.67% VS 30%), (见表 4)。

**Table 4.** Analysis of adverse reactions in two groups (n, %)**表 4.** 两组不良反应分析(n, %)

组别	n	1~2 级出血	$\geq 3$ 级出血	1~2 级感染	$\geq 3$ 级感染	房颤	皮疹	肝肾损害	消化道反应
伊布替尼组	30	4 (20.00)	0	4 (13.33)	2 (6.67)	1 (3.33)	2 (6.67)	0	2 (6.67)
CHOP 组	18	6 (33.33)	1 (3.33)	4 (43.33)	4 (13.33)	0	0	5 (16.67)	9 (30.00)
$\chi^2$		2.728	1.702	0.640	2.489	0.613	1.252	9.902	11.959
p		0.145	0.375	0.451	0.179	1.000	0.521	0.005	0.001

注: CTCAE 分为 5 级: 1 级无症状,不需干预; 2 级采取非紧急的医疗干预; 3 级有症状,药物不能完全控制,需要紧急处理或需要起搏器、消融等控制; 4 级危及生命,需要紧急治疗; 5 级死亡。



## 4. 讨论

慢性淋巴细胞白血病(Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL)是一种成熟 B 淋巴细胞的克隆增殖性疾病; 2020 年 NCCN 指南推荐, 对于初诊的 CLL 患者无论其年龄、体能状态、有无并发症及有无 del(17p)/TP53 基因突变均优先推荐伊布替尼治疗; 但对于年龄 < 65 岁、身体状况良好伴有 IGHV 突变的患者, 相较于利妥昔单抗联合氟达拉滨和环磷酰胺(FCR)方案, 伊布替尼的 PFS 无明显优势, 所以此类患者, FCR 方案仍然是合适的一线治疗方案[14]。在一项 II 期临床研究中[9] [10], 用伊布替尼每日 420 或 840 mg 的剂量已经治疗 85 例复发/难治性 CLL/SLL 患者和 31 例初治 CLL/SLL 老年患者, 26 个月无进展生存期分别达到了 75%和 96%, 总生存率达到了 83%和 96%, 显示出良好的治疗反应; 一项 RESONATE-2 临床试验[11]对比了 265 例初治 CLL 患者应用伊布替尼和苯丁酸氮芥的疗效, 结果显示伊布替尼组 ORR 率、PFS 率明显高于苯丁酸氮芥组(ORR: 92% vs 36%, 2 年 PFS: 89% vs 34%)。美国的一项研究中[15], 35 例存在 TP53 基因异常的初治 CLL 患者接受伊布替尼单药治疗, 5 年预计 PFS 率 74.4%, 5 年预计 OS 率 85.3%, 改善了该类患者的预后。

慢性淋巴细胞白血病细胞的增殖和存活依赖于微环境因子, 尤其是在组织内的 CLL 细胞表现出明显的 B 细胞受体(BCR)和 NF- $\kappa$ B 通路的激活[16]; 布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)是 Tec 激酶家族的成员之一, 它可以通过激活 BCR 促进细胞内钙的释放和激活 NF- $\kappa$ B 信号通路, 促进细胞增殖。BTK 在 CLL 细胞中的表达明显高于正常 B 细胞[17], 在 B 细胞恶性肿瘤中, 抑制 BTK 可减少肿瘤细胞的增殖, 并抑制肿瘤细胞向促进其生长的微环境黏附和迁移[18]。伊布替尼是一种非选择性不可逆的 BTK 抑制剂, 与 BTK 活性位点 Cys-481 半胱氨酸残基不可逆的结合, 抑制 BTK 信号通路, 抑制 B 细胞活动, 治疗各种 B 细胞性肿瘤。2014 年被美国 FDA 批准用于治疗 CLL, 在 2016 年用于 CLL 的一线治疗。

在本研究中我们观察了 48 例初诊慢性淋巴细胞白血病患者, 结果显示, 伊布替尼组完全缓解及部分缓解人数虽多余 CHOP 方案组, 但差异无统计学意义, 考虑与本研究病例数较少有关; 伊布替尼组总有效率(ORR)、1 年无进展生存(PFS)率、1 年总生存率(OS)均于 CHOP 组, 差异均有统计学意义, 说明伊布替尼单药治疗较 CHOP 方案治疗可以达到更好的缓解率, 延长患者生存期, 并改善患者预后。

传统化疗法常因其生物学毒性产生骨髓抑制出现感染、贫血、出血及消化道不良反应; 在伊布替尼治疗过程中常出现不同程度的不良反应, 主要包括出血、感染、房颤、腹泻、皮疹等[19] [20] [21]。在本研究中, 伊布替尼组最常见的不良反应为出血, 多表现为皮肤及粘膜的瘀点瘀斑, 多为 1~2 级, 较 CHOP 组发生率低, 1~2 级出血多无需停药, 必要时给予对症处理及保护措施, 预防大出血事件发生, 当发生大出血事件时建议停药并输注血小板; 两组治疗过程中均出现不同程度感染, 以肺部感染最常见, CHOP 组感染发生率高于伊布替尼组, 当发生任何程度感染时均应系统筛查, 必要时给予积极抗感染治疗; 伊布替尼组有 1 例患者出现新发房颤, 房颤的发生率在开始用药的前 6 个月内最高[22], 对于 1 级和 2 级房颤, 多无需停止伊布替尼治疗, 对于 3 级及以上的房颤患者, 应停止伊布替尼治疗, 选择伊布替尼替代方案; 一般不建议停药, 因为停药会减少患者的生存期, 可给予  $\beta$  受体阻滞剂控制心率, 因抗心律失常药物与伊布替尼可能存在相互作用, 首选电复律或射频消融, 必要时行抗凝治疗; 两组常见的消化系统不良反应主要表现为恶心、呕吐、腹泻等, 患者多可耐受, 给予对症治疗后可缓解; 研究提示, 与传统化疗方案相比, 伊布替尼方案用药方便且具有更好的耐受性, 可以减少患者住院次数, 改善患者的生活质量。

综上所述, 本研究初步结果显示伊布替尼单药治疗较 CHOP 方案化疗治疗慢性淋巴细胞白血病可以达到较好的缓解率, 延长生存时间, 具有更好的耐受性, 是治疗初治慢性淋巴细胞白血病的一线治疗方案。但本研究为单中心回顾性分析, 且纳入的样本量较少, 结论仍需多中心、前瞻性随机对照研究进一步论证。

## 参考文献

- [1] Call, T.G., Norman, A.D., Hanson, C.A., *et al.* (2014) Incidence of Chronic Lymphocytic Leukemia and High-Count Monoclonal B-Cell Lymphocytosis Using the 2008 Guidelines. *Cancer*, **120**, 2000-2005. <https://doi.org/10.1002/cncr.28690>
- [2] Abrisqueta, P., Pereira, A., Rozman, C., *et al.* (2009) Improving Survival in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (1980-2008): The Hospital Clinic of Barcelona Experience. *Blood*, **114**, 2044-2050. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-04-214346>
- [3] Brenner, H., Gondas, A. and Pulte, D. (2008) Trends in Long-Term Survival of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia from the 1980s to the Early 21st Century. *Blood*, **111**, 4916-4921. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-12-129379>
- [4] Seftel, M.D., Demers, A.A., Banerji, V., *et al.* (2009) High Incidence of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Diagnosed by Immunophenotyping: A Population-Based Canadian Cohort. *Leukemia Research*, **33**, 1463-1468. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2009.06.013>
- [5] 付小艳, 牛挺. 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 NCCN 新版指南(2019.V3)解读[J]. 华西医学, 2019, 34(4): 355-362.
- [6] Satterthwaite, A.B. and Witte, O.N. (2000) The Role of Bruton's Tyrosine Kinase in B-Cell Development and Function: A Genetic Perspective. *Immunological Reviews*, **175**, 120-127. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2000.imr017504.x>
- [7] de Gorter, D.J.J., Beuling, E.A., Kersseboom, R., *et al.* (2007) Bruton's Tyrosine Kinase and Phospholipase C Gamma 2 Mediate Chemokine-Controlled B Cell Migration and Homing. *Immunity*, **26**, 93-104. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.11.012>
- [8] Ortolano, S., Hwang, I.Y., Han, S.B., *et al.* (2006) Roles for Phosphoinositide 3-Kinases, Bruton's Tyrosine Kinase, and Jun Kinases in B Lymphocyte Chemotaxis and Homing. *European Journal of Immunology*, **36**, 1285-1295. <https://doi.org/10.1002/eji.200535799>
- [9] Byrd, J.C., Furman, R.R., Coutre, S.E., *et al.* (2013) Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*, **369**, 32-42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215637>
- [10] O'Brien, S., Furman, R.R., Coutre, S.E., *et al.* (2014) Ibrutinib as Initial Therapy for Elderly Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma: An Open-Label, Multicentre, phase 1b/2 trial. *The Lancet Oncology*, **15**, 48-58. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70513-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70513-8)
- [11] Burger, J.A., Tedeschi, A., Barr, P.M., *et al.* (2015) Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*, **373**, 2425-2437. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509388>
- [12] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组, 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中国慢性淋巴细胞白血病工作组. 中国慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的诊断与治疗指南(2018 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(5): 353-358.
- [13] Hallek, M., Cheson, B.D., Catovsky, D., *et al.* (2018) iwCLL Guidelines for Diagnosis, Indications for Treatment, Response Assessment, and Supportive Management of CLL. *Blood*, **131**, 2745-2760. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-806398>
- [14] 李建勇, 夏奕, 徐卫. 新药时代慢性淋巴细胞白血病的治疗选择[J]. 山东大学学报(医学版), 2019, 57(7): 21-30.
- [15] Ahn, I.E., Farooqui, M.Z.H., Tian, X., *et al.* (2018) Depth and Durability of Response to Ibrutinib in CLL: 5-Year Follow-Up of a Phase 2 Study. *Blood*, **131**, 2357-2366. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-12-820910>
- [16] Buggy, J.J. and Elias, L. (2012) Bruton Tyrosine Kinase (BTK) and Its Role in B-Cell Malignancy. *International Reviews of Immunology*, **31**, 119-132. <https://doi.org/10.3109/08830185.2012.664797>
- [17] Herman, S.E., Gordon, A.L., Hertlein, E., *et al.* (2011) Bruton Tyrosine Kinase Represents a Promising Therapeutic Target for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia and Is Effectively Targeted by PCI-32765. *Blood*, **117**, 6287-6296. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-328484>
- [18] Herman, S.E., Mustafa, R.Z., Gyamfi, J.A., *et al.* (2014) Ibrutinib Inhibits BCR and NF-kappaB Signaling and Reduces Tumor Proliferation in Tissue-Resident Cells of Patients with CLL. *Blood*, **123**, 3286-3295. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-548610>
- [19] UK CLL Forum (2016) Ibrutinib for Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A UK and Ireland Analysis of Outcomes in 315 Patients. *Haematologica*, **101**, 1563-1572. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.147900>
- [20] Coutre, S., Byrd, J., Hillmen, P., *et al.* (2019) Long-Term Safety of Single-Agent Ibrutinib in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia in 3 Pivotal Studies. *Blood Advances*, **3**, 1799-1807. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018028761>
- [21] Burger, J., Barr, P., Robak, T., *et al.* (2020) Long-Term Efficacy and Safety of First-Line Ibrutinib Treatment for Pa-

tients with CLL/SLL: 5 Years of Follow-Up from the Phase 3 RESONATE-2 Study. *Leukemia*, **34**, 787-798. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0602-x>

- [22] Lasica, M. and Chmr, T.C.J. (2020) Management of Ibrutinib Toxicities: A Practical Guide. *Current Hematologic Malignancy Reports*, **15**, 177-186. <https://doi.org/10.1007/s11899-020-00576-3>