

Inovace a vývoj v terapii chronické lymfocytární leukemie

Martin Šimkovič

IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Nejnovější poznatky v biologii chronické lymfocytární leukemie (CLL) mají významný dopad na léčbu tohoto onemocnění. Buňky CLL vykazují závislost na zvýšené expresi BCL-2, autonomní BCR signalizaci a vyznačují se nadměrnou expresí delta izoformy p110 PI3K kinázy a BTK kinázy, která podporuje přežívání nádorových buněk. Cílená léčba monoklonálními protilátkami rituximabem a obinutuzumabem spolu s malými molekulami, jako je ibrutinib, idelalisib a venetoklax, výrazně rozšířila terapeutické možnosti, což vedlo ke zlepšení celkového přežití pacientů. V této souvislosti je pozoruhodné, že pacienti, kteří zahájili léčbu ibrutinibem, vykazují míru přežití srovnatelnou s celkovou populací. Ne všechny problémy spojené s CLL však byly vyřešeny, neboť stále přetrvávají otázky týkající se dysfunkce imunitního systému a sekundárních malignit, jednotnosti léčebných přístupů pro pacienty s vysokým a nízkým rizikem, dlouhodobých strategií pro mladé pacienty a terapie pro pacienty s Richterovou transformací. Přestože inhibitory BTK a BCL-2 mohou pozitivně ovlivnit imunitní systém, problémy spojené s infekcemi a sekundárními nádory přetrvávají. Pokud jde o Richterovu transformaci, identifikace specifických genetických abnormalit může v budoucnu umožnit cílenější a účinnější léčbu, včetně terapie CAR-T a bispecifických protilátek.

Klíčová slova: CLL, BTK inhibitory, BCL-2 inhibitory, venetoklax, Richterova transformace.

Innovations and developments in chronic lymphocytic leukemia therapy

New findings in the biology of chronic lymphocytic leukemia (CLL) have major implications for the treatment of this disease. CLL cells exhibit a dependence on increased expression of BCL-2, an autonomous BCR signaling pathway, and are characterized by overexpression of the p110 PI3K delta kinase isoform and BTK kinase, which promotes tumor cell survival. Targeted therapies such as the monoclonal antibodies rituximab and obinutuzumab, along with small molecules such as ibrutinib, idelalisib, and venetoclax, have dramatically expanded therapeutic options, resulting in improved overall patient survival. In this context, it is noteworthy that patients starting treatment with ibrutinib have survival rates comparable to the general population. However, not all issues have been resolved, as there are questions regarding the immune system, consistency in treatment approaches and long-term strategies for young patients, especially those with Richter transformation. Although BTK and BCL-2 inhibitors can positively influence the immune system, we still face challenges related to infections and secondary tumors. Regarding Richter transformation, identification of specific genetic abnormalities may allow more targeted and effective therapies in the future, including CAR-T therapy and bispecific antibodies.

Key words: CLL, BTK inhibitors, BCL-2 inhibitors, venetoclax, Richter's transformation.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Podpořeno programem Cooperatio, vědní oblast ONCO a projektem RVO MZ ČR (FNHK 00179906).

Author's contributions:

Předlohou tohoto článku byla habilitační práce autora, odevzdaná v květnu 2024.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(5):318-321

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.066>

Článek přijat redakcí: 17. 4. 2024

Článek přijat k tisku: 10. 11. 2024

MUDr. Martin Šimkovič, Ph.D.

simkovicm@lfhk.cuni.cz

Úvod

Nová zjištění v biologii CLL vedla k revolučním změnám v přístupu k léčbě CLL. Nyní shrneme některé klíčové poznatky. Buňky CLL jsou závislé na zvýšené expresi BCL-2, která je často způsobena del13q14.3 kódujícími miR-15/16 (1, 2). Dalším zjištěním byla identifikace autonomní signalizace BCR, zejména u nemutovaných případů IGHV (3). Izoforma delta kinázy p110 PI3K je u CLL nadměrně exprimována a hraje klíčovou roli v přežívání nádorových buněk (4). Důležité je také zmínit, že BTK je u CLL nadměrně exprimována a neaktivní kináza BTK u myši Eu-TCL1 zabraňuje rozvoji CLL (5, 6). V patogenezi CLL mají významnou roli tzv. driver mutace (7). Přestože se jedná o rekurentní mutace, jednotící mutační profil u CLL chybí. Pro CLL jsou rovněž zásadní změny mikroprostředí, které ovlivňují řadu procesů včetně přežívání buněk, jejich homingu, migrace a rezistence na léky (8). Výše uvedené poznatky se staly základním kamenem moderní léčby CLL. Připomeňme si, že dlouhodobě byly pro léčbu CLL dostupné pouze kortikoidy, cyklofosfamid a fludarabin. Až v roce 1997 byla registrována monoklonální protilátka rituximab, která se později stala zásadní v éře chemoimunoterapie, kdy v rámci režimu FCR poskytovala velmi příznivé výsledky, zvláště pro pacienty s mutovaným IGHV. Nicméně z dnešního pohledu je rozhodující období po roce 2013, kdy do léčby vstoupilo hned několik léků, které představovaly doslova revoluci v léčbě CLL. Mezi ně patří obinutuzumab, ibrutinib, idelalisib a venetoklax. Další pokrok představuje zavedení BTK inhibitorů druhé a třetí generace, akalabrutinibu, zanubrutinibu a pirtobrutinibu.

Jaká je situace v léčbě CLL v roce 2014?

Mohlo by se zdát, že všechny problémy u CLL jsou již vyřešeny. Výsledky analýzy studií RESONATE-2, ECOG1912 a iLLUMINATE, prezentované na kongresu ASH v roce 2022, ukazují, že počáteční léčba ibrutinibem jako první linie zlepšuje celkové přežití ve srovnání s tradiční chemoterapií napříč všemi věkovými kategoriemi a úrovněmi zdatnosti (9). Zajímavější zjištění z této analýzy však je, že pacienti zahájivší léčbu ibrutinibem

vykazují srovnatelnou míru přežití s věkově odpovídajícími jedinci v běžné populaci během osmiletého sledování. Avšak situace není tak jednoduchá, neboť u CLL stále existuje řada nevyřešených otázek. V rukopisu se nadále zaměříme na několik oblastí: poruchy imunitního systému, které vedou k morbiditě a mortalitě v důsledku infekcí a sekundárních nádorů, a to i u monoklonální B lymfocytózy (MBL) a neléčené CLL; jednoduše v léčebném přístupu v první linii pro onemocnění s nízkým i vysokým prognostickým rizikem; absence optimální dlouhodobé strategie léčby pro mladé pacienty; a velmi špatné výsledky léčby pacientů s Richterovou transformací.

Jak můžeme zlepšit imunitní stav pacientů s CLL?

Pacienti s CLL čelí řadě imunitních dysfunkcí, včetně hypogamaglobulinemie, poruch imunitních synapsí, vyčerpání T lymfocytů, dysfunkce NK buněk a transformace monocytů na tzv. nurse-like buňky (10, 11). Tyto imunitní deficity přispívají k výskytu sekundárních nádorů a infekcí (12), které jsou mezi nejčastějšími příčinami úmrtí u těchto pacientů, konkrétně infekce (8 %) a sekundární rakovina (19 %). Incidence závažných infekcí je 4,43 na 100 pacientoroků, přičemž je vyšší u osob starších 65 let, u pacientů po předchozí terapii CLL, u pacientů s vyšší zátěží onemocnění a u těch s hypogamaglobulinemií. Mezi sekundárními malignitami dominují kožní nádory, solidní nádory a tMDS/AML (13, 14). I pacienti v časném stadiu onemocnění, jako je MBL, vykazují vyšší riziko infekcí a sekundárních malignit (15). V práci australských autorů byl zaznamenán věkově upravený výskyt sekundárních malignit 1 855 na 100 000 pacientů s CLL oproti 487 na 100 000 v běžné populaci (16). Zvýšené riziko sekundárních malignit potvrdili také autoři z Mayo Clinic (17). Podívejme se nyní na vliv cílené terapie CLL. Inhibitory BTK zvyšují celkový počet T lymfocytů a současně snižují expresi markerů spojených s vyčerpáním T lymfocytů. Dále se ukazuje, že tyto inhibitory snižují počet regulačních T lymfocytů. Ibrutinib je spojován s narušením proliferace T-lymfocytů a zhoršením ADCC NK buněk (18, 19, 20). Lze

shrnout, že současné poznatky naznačují, že kontinuální terapie BTK inhibitory má spíše prospěšný vliv na imunitní systém. Během léčby venetoklaxem dochází k postupnému zotavení imunitního systému, což se projevuje normalizací hladin imunoglobulinů, T-lymfocytů a NK buněk (21, 22). Ve studii CAPTIVATE vedla kombinace ibrutinibu a venetoklaxu k podobné restituci imunitního systému. Zůstává otázkou, zda jsou tyto změny specifické pro léčbu nebo jsou důsledkem eradikace imunosupresivních buněk CLL. V tomto kontextu lze poukázat na data ze studií, které zahrnovaly časnou intervenci u pacientů, kteří jinak nesplňovali mezinárodní kritéria pro zahájení terapie CLL. Studie CLL12, porovnávající časnou intervenci ibrutinibem u rizikových pacientů proti placebu, neukázala významný rozdíl ve výskytu infekcí, avšak výskyt bazocelulárního karcinomu byl mírně vyšší u pacientů užívajících placebo (23). Lenalidomid se v léčbě CLL sice neprosadil, ale jistě bylo velmi zajímavé zjištění, že u pacientů v časném stadiu onemocnění na dlouhodobé terapii lenalidomidem bylo zaznamenáno nižší riziko závažných infekcí ve srovnání s těmi, kteří byli teprve na začátku terapie lenalidomidem (24).

Jaká je optimální léčba první linie pro pacienty s CLL s nízkým a vysokým rizikem?

Prognóza pacientů s nízkým rizikem CLL (mutované IGHV, bez del17p nebo mutace TP53) je velmi příznivá, bez ohledu na zvolenou první linii léčby (25, 26, 27). Vyléčení pacientů s nízkou rizikovou CLL je však komplikováno pozdními relapsy, které se mohou objevit 10–15 let po terapii, i u těch s dlouhodobou léčebnou odpovědí (27). Vzhledem k vyššímu průměrnému věku pacientů v době diagnózy můžeme u některých starších pacientů s nízkým rizikem hovořit o *de facto* funkčním vyléčení. Naproti tomu vysoce riziková pacienti obvykle více profitují z kontinuální léčby BTK inhibitory. Ve studii CLL14 dosáhla kombinace obinutuzumabu a venetoklaxu u pacientů s del(17p) a/nebo mutací TP53 pětileté PFS pouze 40,6 %, což je o třetinu méně než očekávané PFS u celkového souboru léčených touto kombinací (25).

V monoterapii venetoklaxem byl medián PFS 27,2 měsíců (28). Naproti tomu ve studii SEQUOIA vedla dlouhodobá léčba zanubrutinibem k odhadnutému dvouletému PFS 88,9 % (29). Studie A041202, která porovnávala účinnost a bezpečnost ibrutinibu samotného nebo v kombinaci s rituximabem proti chemoimunoterapii bendamustin plus rituximab (BR) u starších pacientů s CLL, překvapivě nepozorovala vliv abnormality *TP53* na výsledky léčby v ramenech s ibrutinibem (30). Podobně pozitivní efekt léčby BTK inhibitory byl zaznamenán u vysoce rizikové CLL ve studii ELEVATE-TN, kde pacienti byli randomizováni k akalabrutinibinu v monoterapii, akalabrutinibu s obinutuzumabem nebo k chemoimunoterapii obinutuzumab plus chlorambucil (G-Clb). U 73 pacientů s del(17p) a/nebo mutací *TP53* dosáhla odhadovaná 72měsíční míra PFS 56 %, 56 % a 18 % (31). V současnosti je obtížné odhadnout, kdy a zda vůbec se podaří zavést léčebné postupy u široké populace pacientů s CLL, které by měly kurativní potenciál. Předpokládá se, že taková léčba by musela být zaměřena přímo proti leukemii iniciující buňce, která je jinak zdrojem subpopulací buněk s rozdílným IGHV a odlišnými mutacemi (32). K dosažení takového cíle by mohlo dopomoci zavedení kombinovaných režimů (duplety/triplety) s fixní délkou léčby v časných liniích léčby, aby se zabránilo rezistenci a maximalizovala se doba bez léčby. Stejně

tak bude nutné studovat CAR-T, bispecifické protilátky v dřívějších liniích léčby u mladých pacientů. Neméně důležité bude pochopení vlivu sekvenování léčby na celkové přežití pacientů CLL.

Můžeme identifikovat pacienty, u kterých se vyvine RT, a můžeme zasáhnout dříve?

V posledním čtvrtstoletí jsme dosáhli významných pokroků v pochopení biologie Richterovy transformace. Dnes rozlišujeme klonálně příbuznou a nepříbuznou Richterovu transformaci jako samostatné biologické jednotky (33). Byly identifikovány klíčové abnormality v signálních drahách pro rozvoj RT, včetně aktivace *MYC*, ovlivnění buněčného cyklu, signalizace *IRF*, signalizace *NOTCH*, imunitního úniku a oxidativní fosforylace (34). Znalost specifických driver mutací, epigenetické regulace a obcházení imunitního systému může být základem pro léčbu RT (35). Důležité zjištění ukázalo, že klon buněk s mutačním profilem RT může být přítomen již v době stanovení diagnózy CLL, a to i 15–20 let před rozvojem RT (36). Tato informace vyvolává provokativní otázku, zda bychom neměli Richterovu transformaci chápat spíše jako konečnou fázi progresu CLL, která je výsledkem odlišných mutací, vedoucích k rozdílné citlivosti na léčbu, než jako „transformaci“. Přes uvedené pokroky je léčba klonálně příbuzné RT stále náročná.

Mezi nadějně cílené léky u RT patří venetoklax, jehož podávání v rámci intenzivního režimu Ven-REPOCH dosáhlo mediánu PFS 10,1 měsíců (37). Podobné výsledky byly zaznamenány i ve studii MOLTO, zkoumající ve stejné indikaci kombinaci venetoklaxu, obinutuzumabu a anti-PD-L1 inhibitoru atezolizumabu (38). Medián doby do progresu 10 měsíců byl dosažen i ve studii hodnotící kombinaci tislelizumabu (anti-PD-1) a zanubrutinibu (25). Pro pacienty dosahující kompletní remise pak nabízí velkou naději buněčná terapie CAR-T (39).

Ještě je nutné doplnit, že i v éře cílených perorálních inhibitorů zůstává alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk životaschopnou strategií dlouhodobé kontroly onemocnění u nemocných s Richterovou transformací a u opakovaně relabované CLL. Jedním dechem je nutné dodat, že tento léčebný přístup je vhodný pouze pro vysoce selektovanou populaci mladších pacientů, nikoliv pro běžné pacienty s CLL.

Závěr

V oblasti CLL byl dosažen pozoruhodný pokrok jak v poznání biologie onemocnění, tak v terapeutických možnostech. Přesto zůstává mnoho oblastí, kde je třeba dalšího pokroku, aby naši pacienti mohli dosáhnout vyléčení nebo dlouhodobé remise CLL s příznivou kvalitou života a minimalizací rizika infekcí a sekundárních nádorů.

LITERATURA

1. Tsujimoto Y, Finger LR, Yunis J, et al. Cloning of the Chromosome Breakpoint of Neoplastic B Cells with the t(14;18) Chromosome Translocation. *Science*. 1984;226(4678):1097-1099.
2. Calin GA, Cimmino A, Fabbri M, et al. MiR-15a and miR-16-1 cluster functions in human leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(13):5166-5171.
3. Dühren-von Minden M, Übelhart R, Schneider D, et al. Chronic lymphocytic leukaemia is driven by antigen-independent cell-autonomous signalling. *Nature*. 2012;489(7415):309-312.
4. Herman SEM, Gordon AL, Wagner AJ, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase-δ inhibitor CAL-101 shows promising preclinical activity in chronic lymphocytic leukemia by antagonizing intrinsic and extrinsic cellular survival signals. *Blood*. 2010;116(12):2078-2088.
5. Herman SEM, Gordon AL, Hertlein E, et al. Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765. *Blood*. 2011;117(23):6287-6296.
6. Woyach JA, Bojnik E, Ruppert AS, et al. Bruton's tyrosine kinase (BTK) function is important to the development and expansion of chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood*. 2014;123(8):1207-1213.
7. Landau DA, Tausch E, Taylor-Weiner AN, et al. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. *Nature*. 2015;526(7574):525-530.
8. Delgado J, Nadeu F, Colomer D, et al. Chronic lymphocytic leukemia: from molecular pathogenesis to novel therapeutic strategies. *Haematologica*. 2020;105(9):2205-2217.
9. Ghia P, Owen C, Barrientos JC, et al. Initiating First-Line (1L) Ibrutinib (Ibr) in Patients (pts) with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Improves Overall Survival (OS) Outcomes to Rates Approximating an Age-Matched Population of ≥65 Years. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):4159-4161.
10. Wadhwa PD, Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. *Seminars in Oncology*. 2006;33(2):240-249.
11. Arruga F, Gyu BB, Iannello A, et al. Immune Response Dysfunction in Chronic Lymphocytic Leukemia: Dissecting Molecular Mechanisms and Microenvironmental Conditions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(5):1825.
12. Murru R, Galizia A, Barabino L, et al. Prediction of severe infections in chronic lymphocytic leukemia: a simple risk score to stratify patients at diagnosis. *Annals of Hematology*. 2024;103(5):1655-1664.
13. Strati P, Parikh SA, Chaffee KG, et al. Relationship between co-morbidities at diagnosis, survival and ultimate cause of death in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL): a prospective cohort study. *British Journal of Haematology*. 2017;178(3):394-402.
14. Chatzikonstantinou T, Scarfò L, Karakatsoulis G, et al. Other malignancies in the history of CLL: an international multicenter study conducted by ERIC, the European Research Initiative on CLL, in HARMONY. *eClinicalMedicine*. 2023;65:102307.
15. Moreira J, Rabe KG, Cerhan JR, et al. Infectious complications among individuals with clinical monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL): a cohort study of newly diagnosed cases compared to controls. *Leukemia*. 2013;27(1):136-141.
16. Shen Y, Coyle L, Kerridge I, et al. Second primary malignancies in chronic lymphocytic leukaemia: Skin, solid organ, haematological and Richter's syndrome. *eJHaem*. 2022;3(1):129-138.
17. Solomon BM, Chaffee KG, Moreira J, et al. Risk of non-hematologic cancer in individuals with high-count monoclonal B-cell lymphocytosis. *Leukemia*. 2016;30(2):331-336.
18. Long M, Beckwith K, Do P, et al. Ibrutinib treatment improves T cell number and function in CLL patients. *Journal of Clinical Investigation*. 2017;127(8):3052-3064.

19. Sharpe C, Davis J, Mason KD, et al. More Than a BTK Inhibitor; Ibrutinib Profoundly Impacts the Function of Cell Mediated Immunity. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):4417-4417.
20. Thangavadivel S, Mao C, Long M, et al. T Cell Dysfunction and Exhaustion in Patients with CLL: The Impact of Long Term Ibrutinib Treatment. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):4631-4631.
21. de Weerdt I, Hofland T, de Boer R, et al. Distinct immune composition in lymph node and peripheral blood of CLL patients is reshaped during venetoclax treatment. *Blood Adv*. 2019;3(17):2642-2652.
22. Kater AP, Eichhorst B, Owen C, et al. Long-Term Host Immune Changes Following Treatment with Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2022;140:Supplement 1:7010-7012.
23. Langerbeins P, Zhang C, Robrecht S, et al. The CLL12 trial: ibrutinib vs placebo in treatment-naïve, early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2022;139(2):177-187.
24. Rogers KA, Zhao Q, Bhat SA, et al. Extended Follow up of a Phase 2 Study of Early Intervention with Lenalidomide in Patients with High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):3272-3272.
25. Al-Sawaf O, Zhang C, Jin HY, et al. Transcriptomic profiles and 5-year results from the randomized CLL14 study of venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Nature Communications*. 2023;14(1):2147.
26. Niemann CU, Munir T, Moreno C, et al. Fixed-duration ibrutinib–venetoclax versus chlorambucil–obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (GLOW): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2023;24(12):1423-1433.
27. Thompson PA, Bazinet A, Wierda WG, et al. Sustained remissions in CLL after frontline FCR treatment with very long-term follow-up. *Blood*. 2023;blood.2023020158.
28. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1973-1980.
29. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2022;23(8):1031-1043.
30. Woyach JA, Perez Burbano G, Ruppert AS, et al. Follow-up from the A041202 study shows continued efficacy of ibrutinib regimens for older adults with CLL. *Blood*. 2024;143(16):1616-1627.
31. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib ± Obinutuzumab Vs Obinutuzumab + Chlorambucil in Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia: 6-Year Follow-up of Elevate-TN. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):636-636.
32. Chiang CL, Hu EY, Chang L, et al. Leukemia-initiating HSCs in chronic lymphocytic leukemia reveal clonal leukemogenesis and differential drug sensitivity. *Cell Reports*. 2022;40(3):111115.
33. Rossi D, Spina V, Deambrogi C, et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. *Blood*. 2011;117(12):3391-3401.
34. Parry EM, ten Hacken E, Wu CJ. Richter syndrome: Novel insights into the biology of transformation. *Blood*. 2023;blood.2022016502.
35. Parry EM, Leshchiner I, Guièze R, et al. Evolutionary history of transformation from chronic lymphocytic leukemia to Richter syndrome. *Nature Medicine*. 2023;1:12.
36. Nadeu F, Royo R, Massoni-Badosa R, et al. Detection of early seeding of Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia. *Nature Medicine*. 2022;28(8):1662-1671.
37. Davids MS, Rogers KA, Tyekucheva S, et al. Venetoclax plus dose-adjusted R-EPOCH for Richter syndrome. *Blood*. 2022;139(5):686-689.
38. Frustaci AM, Montillo M, Rossi D, et al. Results of MOLTO, a multicenter, open label, phase II clinical trial evaluating venetoclax, atezolizumab and obinutuzumab combination in Richter syndrome. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16_suppl):7502-7502.
39. Kittai AS, Bond DA, Huang Y, et al. Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Richter's Transformation: An International Multicenter Retrospective Study. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):108-108.