



National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

慢性淋巴细胞白血病/ 小淋巴细胞淋巴瘤

版本 3.2023 — 2023/6/12

NCCN.org

NCCN Guidelines for Patients® 可于网址 www.nccn.org/patients 获取

续



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines 版本 3.2023

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤

[NCCN Guidelines](#) [索引](#)
[目录](#)
[讨论](#)

***William G. Wierda, MD, PhD/Chair † ‡**
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

***Jennifer Brown, MD, PhD/Vice-Chair ‡**
Dana-Farber/Brigham and
Women's Cancer Center

Jeremy S. Abramson, MD, MMSc † ‡
Massachusetts General
Hospital Cancer Center

Farrukh Awan, MD † ‡ †
UT Southwestern Simmons
Comprehensive Cancer Center

Syed F. Bilgrami, MD ‡
Yale Cancer Center/
Smilow Cancer Hospital

Greg Bociek, MD, MSc † §
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Danielle Brander, MD ‡
Duke Cancer Institute

Matthew Cortese MD, MPH † ‡ †
Roswell Park Comprehensive Cancer
Center

Larry Cripe, MD ‡
Indiana University Melvin and Bren Simon
Comprehensive Cancer Center

Randall S. Davis, MD ‡
O'Neal Comprehensive
Cancer Center at UAB

Herbert Eradat, MD, MS † ‡
UCLA Jonsson
Comprehensive Cancer Center

Bitu Fakhri, MD † ‡
Stanford Cancer Institute

Christopher D. Fletcher, MD ‡
University of Wisconsin
Carbone Cancer Center

Sameh Gaballa, MD ‡
Moffitt Cancer Center

Muhammad Saad Hamid, MD †
St. Jude Children's Research Hospital/The
University of Tennessee Health Science Center

Brian Hill, MD, PhD ‡
Case Comprehensive Cancer Center/University
Hospitals Seidman Cancer Center and
Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

Paul Kaesberg, MD ‡ †
UC Davis Comprehensive Cancer Center

Brad Kahl, MD ‡
Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish
Hospital and Washington University School of
Medicine

Manali Kamdar, MD ‡
University of Colorado Cancer Center

Thomas J. Kipps, MD, PhD ‡
UC San Diego Moores Cancer Center

Shuo Ma, MD, PhD †
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Claudio Mosse, MD, PhD ≠
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Shazia Nakhoda, MD ‡
Fox Chase Cancer Center

Sameer Parikh, MBBS ‡
Mayo Clinic Comprehensive Cancer Center

Andrew Schorr, MS ≠
Patient advocate

Stephen Schuster, MD † ‡
Abramson Cancer Center
at the University of Pennsylvania

Madhav Seshadri, MD ‡
UCSF Helen Diller Family Comprehensive
Cancer Center

Tanya Siddiqi, MD ‡
City of Hope National Medical Center

Deborah M. Stephens, DO ‡
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

Meghan Thompson, MD † ‡
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Chaitra Ujjani, MD ‡
Fred Hutchinson Cancer Research Center/
Seattle Cancer Care Alliance

Riccardo Valdez, MD ≠
University of Michigan Rogel Cancer Center

Nina Wagner-Johnston, MD †
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Jennifer A. Woyach, MD ‡
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

NCCN

Mary Dwyer, MS
Hema Sundar, PhD

续

ξ 骨髓移植
‡ 血液科/血液肿瘤科
† 内科
† 肿瘤内科
≠ 病理学/血液病理学
* 编委会成员



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines 版本 3.2023

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤

[NCCN Guidelines 索引](#)
[目录](#)
[讨论](#)

[NCCN 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤专家组成员](#) [指南更新摘要](#)

[CLL/SLL 诊断 \(CSLL-1\)](#)

[CLL/SLL 检查 \(CSLL-2\)](#)

[SLL/局限性\(卢加诺 I 期\) \(CSLL-3\)](#)

[CLL \(Rai 0-IV 期\) 或 SLL \(卢加诺 II-IV 期\) \(CSLL-3\)](#)

[不伴 17p 缺失/TP53 突变的 CLL/SLL \(CSLL-4\)](#)

[伴 17p 缺失/TP53 突变的 CLL/SLL \(CSLL-5\)](#)

[CLL/SLL 预后信息 \(CSLL-A\)](#)

[CLL/SLL 分期系统 \(CSLL-B\)](#)

[CLL/SLL 患者的支持治疗 \(CSLL-C\)](#)

[推荐治疗方案 \(CSLL-D\)](#)

[CLL/SLL 的疗效定义 \(CSLL-E\)](#)

[使用小分子抑制剂的特别注意事项 \(CSLL-F\)](#)

[维奈托克:推荐的基于肿瘤负荷的 TLS 预防和监测 \(CSLL-G\)](#)

[组织学转化 \(Richter's\) 和进展 \(HT-1\)](#)

[免疫表型/基因检测在成熟 B 细胞和 NK/T 细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用](#)
(请参见 B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines)

[缩略语 \(ABBR-1\)](#)

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

寻找 NCCN 成员组织:<https://www.nccn.org/home/member-institutions>。

NCCN 证据和共识分类:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

请参见 [NCCN 对证据和共识的分类](#)。

NCCN 首选分类:
所有建议均视为合理。

请参阅 [NCCN 首选分类](#)。

本 NCCN Guidelines® 是作者依据他们对当前所认可治疗方法的观点,对证据和共识所作的陈述。如需参考或应用 NCCN Guidelines,临床医师应根据个人具体的临床情况做出独立的医疗判断,以确定患者所需的护理和治疗。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 对于指南内容、使用或应用不做任何表述或担保,对于其任何方式的应用或使用不承担任何责任。本 NCCN Guidelines 的版权归 National Comprehensive Cancer Network® 所有。保留所有权利。未经 NCCN 明确书面许可,不得以任何形式对 NCCN Guidelines 及其插图进行复制。©2023。



CLL/SLL NCCN Guidelines 2023 年第 3 版相比 2023 年第 2 版的更新包括：

全局

- 在阿卡替尼、依鲁替尼和泽布替尼中新增了脚注“共价(不可逆) BTK 抑制剂”。

CSLL-D 2/6

- 不伴 del(17p)/TP53 突变的 CLL/SLL
 - ▶ 二线或三线治疗：“吡托布鲁替尼 (对既往共价 BTKi 疗法产生耐药或不耐受)”新增为 2A 类, 在某些情况下有用的治疗方案。
 - ▶ 既往接受基于 BTKi 和维奈托克的治疗方案后复发或难治性疾病的治疗：“吡托布鲁替尼 (如果以前没有使用过)”新增为 2A 类, 其他推荐方案。
 - ▶ 新增相应脚注 p:完整处方信息, 剂量调整不良反应监测, 请参考包装说明书, 载于:https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/216059Orig1s000Corrected_lbl.pdf (同样适用于 CSLL-D 3/6)

CSLL-D 3/6

- 伴 del(17p)/TP53 突变的 CLL/SLL,
 - ▶ 二线或三线治疗：“吡托布鲁替尼 (对既往共价 BTKi 疗法产生耐药或不耐受)”新增为 2A 类, 在某些情况下有用的治疗方案。
 - ▶ 既往接受基于 BTKi 和维奈托克的治疗方案后复发或难治性疾病的治疗：“吡托布鲁替尼 (如果以前没有使用过)”新增为 2A 类, 其他推荐方案。

[续](#)



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines 版本 3.2023

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤

[NCCN Guidelines](#) [索引](#)
[目录](#)
[讨论](#)

CLL/SLL NCCN Guidelines 2023 年第 2 版相比 2023 年第 1 版的更新包括：

[CSLL-D 2/6](#) 和 [CSLL-D 3/6](#)

- 伴不伴有 del(17p)/TP53 突变的 CLL/SLL 的二线及后续治疗
 - ▶ 泽布替尼从 2A 类首选方案更改为 1 类首选方案。

[CSLL-F 1/3](#)

- 阿卡替尼, 药物相互作用: 其他修订从“避免胶囊制剂与质子泵抑制剂同时给药, 以及与 H2 受体拮抗剂和抗酸剂错开给药; 三唑类和氟喹诺酮类药物会增加药物浓度”修订为“阿卡替尼片剂可与所有抑酸剂 (例如抗酸剂、H2 受体拮抗剂和质子泵抑制剂) 一起给药, 无需调整剂量。避免与三唑类和氟喹诺酮类药物同时给药, 这可能会增加药物浓度。”新增脚注 b。

CLL/SLL NCCN Guidelines 2023 年第 1 版相比 2022 年第 3 版的更新包括：

[全局](#)

- 参考文献在整个指南中得到更新。
- 由于临床使用和可用性有限, 删除了奥法木单抗 (单药治疗或联合方案)

[慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤](#)

[CSLL-1](#)

- 诊断, 基本项目
 - ▶ 修改了第 2 条第 3 子条:CD10、CD200; 如果采用流式细胞术明确诊断,GD200 阳性可用于区分 CLL 和套细胞淋巴瘤 (MCL), 后者通常为 CD200-。
 - ▶ 修订了第 3 条, 第 1 子条:细胞周期蛋白 D1、LEF1、SOX11。LEF1 表达可用于区分 CLL 和 MCL, 后者通常为 LEF1-。
- 脚注
 - ▶ 修订了脚注 b, 新增: CD200 阳性可用于区分 CLL 和套细胞淋巴瘤 (MCL), 后者通常为 CD200-。
 - ▶ 新增脚注 d: LEF1 和 SOX11 可能对细胞周期蛋白 D1 阴性的套细胞淋巴瘤疑似病例有帮助。

[CSLL-2](#)

- 检查
 - ▶ 基本项目, 第 5 条; LDH 从“在某些情况下有用”中移出, 并新增为“包括乳酸脱氢酶 (LDH)”。
 - ▶ 修订了第 10 条“有用”: 关于问题和精子储保留生育功能的讨论新增相应脚注 j: 保留生育功能治疗方案包括: 精子库、低温保存精液、体外受精 (IVF)、或低温保存卵巢组织或卵母细胞。(同样适用于 HT-2)

[CSLL-3](#)

- 修订了脚注 n: 在没有白细胞淤滞的情况下, 单独绝对对淋巴细胞计数并不能作为治疗指征因为白细胞淤滞, 而白细胞淤滞在 CLL 中很少见。

[CSLL-4](#)

- 不伴 del(17p)/TP53 突变的 CLL/SLL
 - ▶ 对算法进行了广泛修改, 以包括对复发或难治性疾病的治疗排序; 二线和三线治疗选择现在基于一线治疗所接受的治疗类型以及对一线治疗的反应 (CSLL-4A 和 CSLL-4B)。

[CSLL-4A](#)

- 脚注
 - ▶ 新增脚注 s: 如果疾病进展并有后续治疗指征: 在开始后续治疗前, 使用 FISH 重新评估 del(17p)/TP53 突变状态和 CpG 受激核型。(同样适用于 CSLL-4B)
 - ▶ 修订了脚注 t:包括是否依从性差被认为是一个可能原因。BTK 和 PLCG2 突变状态本身不是改变治疗的指征。在依从性差或不耐受的情况下, 可以考虑替代共价 BTKi, 但对于 BTK 或 PLCG2 突变患者, 这不是一个合理的治疗选择。(同样适用于 CSLL-4B 和 CSLL-5)
 - ▶ 新增脚注 u: 考虑进行性疾病患者发生组织学转化的可能性。建议进行活检以确认组织学转化。如果 CLL/SLL 组织学转化或组织学进展, 请参见 HT-1。(同样适用于 CSLL-4B)
 - ▶ 新增脚注 v: 对于疾病对治疗有缓解的患者: 继续接受相同的 BTKi, 直至出现进展和/或不耐受。如果采用基于维奈托克的固定疗程治疗, 则观察, 直至复发并出现再治疗指征。(同样适用于 CSLL-4B)
 - ▶ 删除脚注: 鉴于常规治疗不可治愈本病, 考虑临床试验作为一线治疗。



CLL/SLL NCCN Guidelines 2023 年第 1 版相比 2022 年第 3 版的更新包括：

[CSLL-4B](#)

- 新增脚注 x：对于已接受这些一线治疗方案的患者来说，CIT 或免疫疗法不是一种选择。

[CSLL-5](#)

- 伴 del(17p)/TP53 突变的 CLL/SLL
 - ▶ 修订后其他治疗：继续使用BCR-通路相同的 BTKi 治疗，直至出现进展和/或不耐受或观察，若接受固定疗程靶向治疗，直至出现 CSLL-3 所列的再治疗指征。如果使用维奈托克 + 抗 CD20 mAb 或其他推荐的基于免疫治疗的方案治疗，则观察，直到复发并出现治疗指征
 - ▶ 修订了二线及后续治疗，第 2 个选项：如果复发或难治性疾病小分子抑制剂难治性 CLL/SLL 患者在接受基于 BTKi 和维奈托克的方案治疗后无明显合并症，可考虑异基因 HCT
 - ▶ 新增脚注 z：考虑进行性疾病患者发生组织学转化的可能性。建议进行活检以确认组织学转化。

[CSLL-A](#)

- CLL/SLL 预后信息
 - ▶ 修订了脚注 a：……接受基于化学免疫疗法治疗的患者。这些预后变量在接受靶向治疗患者中的意义尚不明确。

[CSLL-B 1/2](#)

- 修订了 Rai 系统，0 期的描述：……B 细胞和/或骨髓中淋巴细胞 >40%

[CSLL-C 1/5](#)

- 修订了抗感染预防性治疗，第 2 条：请参阅 CSLL-F，了解为接受小分子抑制剂治疗患者推荐的抗生素抗病毒和 PJP 预防措施。
- 修订了治疗和病毒再激活，第 1 条：对所有接受抗-CD20 抗体治疗的患者进行检测

[CSLL-C 2/5](#)

- 修订了 TLS 治疗、高尿酸血症的一线治疗及再治疗：
 - ▶ 使用拉布立酶前需进行葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (G6PD) 检测。有 G6PD 病史的患者禁用拉布立酶。在这些患者中，拉布立酶应替换为别嘌呤醇。
 - 低危疾病：如果对别嘌呤醇不耐受，则在化学免疫治疗前 2-3 天开始使用别嘌呤醇或非布索坦，并持续 10-14 天
 - 中危疾病：I/II 期和 LDH <2X ULN：别嘌呤醇或非布索坦
 - 或
 - 如果肾功能不全且尿酸、钾和/或磷酸盐 >ULN，则使用拉布立酶
 - 高危疾病：III/IV 期和/或 LDH ≥2X ULN：拉布立酶

[CSLL-C 3/5](#)

- 修订了自身免疫性血细胞减少症，第 4 子条，新增：……或基于 BTKi 的疗法用于治疗类固醇难治性或复发性 AIHA。

[CSLL-C 5/5](#)

- 更新了疫苗接种，
 - ▶ 第 3 条：更新了肺炎球菌疫苗：
 - ◇ 每 5 年接种一次肺炎球菌多糖疫苗 (PPSV23)，或根据血清学检测维持保护性血清学抗体水平。
 - ◇ 肺炎球菌结合疫苗 (PCV20) 应接种给……因此，PCV7 和 PCV13 不应与 MenACWY-D 一起接种，但可以与 MenACWY-CRM 一起接种。
 - ▶ 新增了 COVID-19，第 3 子条：考虑对所有 CLL/SLL 患者使用替沙格韦单抗和西加韦单抗进行 COVID 预防。



CLL/SLL NCCN Guidelines 2023 年第 1 版相比 2022 年第 3 版的更新包括：

[CSLL-D 1/6](#)

- 不伴有 del(17p)/TP53 突变的 CLL/SLL 一线治疗：
 - ▶ 通过删除限定词重组了治疗方案：
 - ◇ 年龄 ≥65 岁患者, 或年龄 <65 岁且有明显合并症的患者 (肌酐清除率 [CrCl] <70 mL/min)。
 - ◇ 年龄 <65 岁且有明显合并症的患者
 - ▶ 依鲁替尼从首选方案改为其他推荐方案。新增相应脚注 h: 专家组将依鲁替尼列入“其他推荐方案”的共识是基于毒性特征。在开始使用依鲁替尼前, 应进行心功能基线评估。对于无不耐受的患者, 可继续使用依鲁替尼直至疾病进展。
 - ▶ 首选方案
 - ◇ 维奈托克 + 奥比妥珠单抗从 2A 类推荐更改为 1 类推荐, 适用于年龄 < 65 岁且无明显合并症的患者)。
 - ◇ 泽布替尼由 2A 类推荐改为 1 类。
 - ▶ 其他推荐方案
 - ◇ 新增: 依鲁替尼 + 维奈托克作为 2B 类推荐
 - ◇ 删除以下方案
 - 苯丁酸氮芥 (3 类推荐)
 - 利妥昔单抗 (3 类推荐)
 - FR (氟达拉滨 + 利妥昔单抗) (3 类推荐)
 - ▶ 某些情况下有用
 - ◇ FCR (氟达拉滨、环磷酰胺、利妥昔单抗) 移至“在某些情况下有用”下, 并使用了限定词: 考虑用于年龄 <65 岁且无明显合并症的 IGHV 突变 CLL 患者。

[CSLL-D 2/6](#)

- 不伴有 del(17p)/TP53 突变的 CLL/SLL 二线及后续治疗
 - ▶ 方案重组如下：
 - ◇ 二线治疗或三线治疗
 - ◇ 既往接受基于 BTKi 和维奈托克的治疗方案后复发或难治性疾病的治疗
 - ▶ 二线治疗或三线治疗
 - ◇ 依鲁替尼从首选方案改为其他推荐方案。新增相应脚注 h: 专家组将依鲁替尼列入“其他推荐方案”的共识是基于毒性特征。在开始使用依鲁替尼前, 应进行心功能基线评估。对于无不耐受的患者, 可继续使用依鲁替尼直至疾病进展。
 - ◇ 新增: 将使用维奈托克 + 奥比妥珠单抗再治疗作为在某些情况下有用下的 2A 类推荐 (如果既往用作一线治疗, 则用于缓解期后的复发)
 - ◇ 删除以下方案
 - 苯丁酸氮芥 + 利妥昔单抗 (2A 类)
 - 阿仑单抗 ± 利妥昔单抗 (3 类)
 - 苯达莫司汀、利妥昔单抗 + 依鲁替尼 (3 类)
 - 剂量密集的利妥昔单抗 (3 类推荐)



CLL/SLL NCCN Guidelines 2023 年第 1 版相比 2022 年第 3 版的更新包括：

[CSLL-D 3/6](#)

- 伴有 del(17p)/TP53 突变的 CLL/SLL 二线及后续治疗：

- ▶ 一线治疗、二线治疗和后续治疗

- ◊ 依鲁替尼从首选方案改为其他推荐方案。新增相应脚注 h：专家组将依鲁替尼列入“其他推荐方案”的共识是基于毒性特征。在开始使用依鲁替尼前，应进行心功能基线评估。对于无不耐受的患者，可继续使用依鲁替尼直至疾病进展。

- ◊ 其他推荐方案，新增：依鲁替尼 + 维奈托克作为 2B 类推荐

- ▶ 二线及后续治疗，其他推荐方案

- ◊ 由于临床使用和可用性有限，删除了奥法木单抗

[CSLL-E 1/2](#)

- CLL/SLL 治疗后的缓解定义

- ▶ 修订了淋巴结，CR：没有 ≥ 1.5 cm 的最长尺寸

[CSLL-F 1/3](#)

- 阿卡替尼，药物相互作用：其他修订：避免胶囊制剂与质子泵抑制剂同时给药，与 H2 受体拮抗剂和抗酸剂错开给药；三唑类和氟喹诺酮类药物会增加药物浓度。

- 修订了脚注 a，新增：在使用 BTKi 时，与维奈托克重叠使用是安全的。

[CSLL-F 2/3](#)

- 艾代拉里斯

- ▶ 通过删除修订的最常见不良事件：腹痛 (28%)

- ▶ 通过删除以下内容修订了肝脏毒性：如果 ALT/AST $> 20 \times$ ULN，则停用

[CSLL-F 3/3](#)

- 更新了维奈托克与 CYP3A 抑制剂的药物相互作用。

[ABBR-1](#)

- 增加了新章节：缩略语



诊断^a

基本项目：

- 如果依据淋巴结或者骨髓活检进行诊断, 应对外周血涂片和所有切片进行血液病理学检查(至少 1 个为含肿瘤组织的石蜡块)。
 - 血液流式细胞术足以诊断慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (CLL/SLL) (通常不需要活检)。
 - ▶ CLL 的诊断要求外周血中单克隆性 B 淋巴细胞 $\geq 5 \times 10^9/L$
 - ▶ 应使用流式细胞术确认 B 细胞的克隆性
 - ▶ 使用细胞表面标志物, 通过流式细胞术进行充分免疫分型以明确诊断:^{b,c} κ/λ 、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10、CD200; 如果采用流式细胞术明确诊断, 还应包括细胞周期蛋白 D1 细胞离心涂片或荧光原位杂交技术 (FISH) 检测 t(11;14);t(11q;v)。
 - ▶ SLL 的诊断要求存在淋巴结病变和/或脾肿大, 且外周血中单克隆 B 淋巴细胞 $\leq 5 \times 10^9/L$
 - ▶ 应使用淋巴结活检的组织病理学检查确认 SLL 的诊断
 - 如果流式细胞术不能诊断, 则在接下来进行淋巴结活检。如果会诊材料不能确认, 则行骨髓穿刺加活检。单独细针穿刺 (FNA) 或空芯针活检通常不宜作为 CLL/SLL 初始诊断的依据。但是在某些情况下, 当淋巴结难以切除或切取活检时, 联合空芯针和 FNA 活检并结合适当辅助鉴别诊断方法 (即免疫组化 [IHC]、流式细胞术) 也可能足够确诊。
 - ▶ 通过 IHC 进行充分免疫表型分析以建立诊断^b: CD3、CD5、CD10、CD20、CD23、细胞周期蛋白 D1、LEF1、SOX11。^d
 - 单克隆 B 淋巴细胞计数绝对值^c
- 有助于确定预后和/或治疗决策的检查:^e
- FISH 检查, 以检测: +12;del(11q);del(13q);del(17p)
 - TP53 测序
 - CpG 受激中期复杂核型 (CK)
 - 分子学分析, 以检测: 免疫球蛋白重链可变区基因 (IGHV) 突变状态^f

CLL/SLL

[请参见检查
\(CSLL-2\)](#)

单克隆 B 淋巴细胞增多症 (MBL)
• 单克隆 B 淋巴细胞计数绝对值 $< 5 \times 10^9/L$
• 所有淋巴结均 $< 1.5 \text{ cm}$
• 无贫血
• 无血小板减少
• 无脏器肿大
• 无全身症状

→ 观察

^a 本指南不涉及诊断为 B 细胞幼淋巴细胞白血病 (B-PLL) 的病例。

^b 典型的免疫表型: CD5+、CD23+、CD43+/-、CD10-、CD19+、CD20 弱阳性、slg 弱阳性+ 和细胞周期蛋白 D1-。注: 某些病例可能是 slg 强阳性或 CD23- 或弱阳性, 而某些 MCL 可能为 CD23+; 所有病例都应考虑细胞周期蛋白 D1 的免疫组化检测或 t(11;14) 的 FISH 检测, 特别是免疫表型不典型 (即 CD23 弱阳性或阴性、CD20 强阳性、slg 强阳性) 的病例。CD200 阳性可用于区分 CLL 和套细胞淋巴瘤 (MCL), 后者通常为 CD200-。

^c 在无淋巴结肿大或缺乏淋巴细胞增殖性疾病的临床证据的情况下, 单克隆 B 淋巴细胞绝对值 $< 5000/mm^3$ 且持续 3 个月以上, 应诊断为单克隆性 B 淋巴细胞增多症 (MBL)。反应性淋巴结中可能见到相同表型的细胞; 因此, 只有见到淋巴结结构消失时才能做出 SLL 的诊断。

^d LEF1 和 SOX11 可能对细胞周期蛋白 D1 阴性 MCL 疑似病例有帮助。

^e 请参见 [CLL/SLL \(CSLL-A\) 预后信息](#)。

^f IGHV 突变状态优于流式细胞术。如果不可用, 则可通过流式细胞术、甲基化或免疫组化确定 CD38、CD49d 和 ZAP-70 表达, 作为 IGHV 突变状态的替代标志物。对这些标志物的评估可能比较困难, 除临床试验情况外不建议进行。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



检查

基本项目：

- 病史和体格检查包括测量肝脏和脾脏大小与可触及的淋巴结
- 体能状态
- B 症状
- 全血细胞计数 (CBC) 与分类
- 血生化全项, 包括乳酸脱氢酶 (LDH)

某些情况下有用：

- 免疫球蛋白定量
- 网织红细胞计数、结合珠蛋白测定以及直接抗球蛋白试验 (Coombs)
- 胸部/腹部/骨盆 CT 诊断质量增强, 如果有临床指征^g
- $\beta 2$ -微球蛋白
- 尿酸
- 单侧骨髓穿刺 + 活检^h
- 如果拟予治疗, 行乙型ⁱ和丙型肝炎检测
- 如果需要含蒽环类药物的方案, 则行多门采集 (MUGA) 扫描/超声心动图
- 如拟行全身性治疗或放疗 (RT), 则育龄期女性进行妊娠试验
- 关于保留生育功能的讨论^j
- 如果怀疑组织学转化, 则行 PET/CT 扫描以指导淋巴结活检。[请参见 HT-1。](#)

[SLL/局限性
\(卢加诺 I 期\)](#)
[\(请参见 CSLL-3\)](#)

[CLL \(Rai 0-IV 期\)](#)
[或者](#)
[SLL \(卢加诺 II-IV 期\)](#)
[\(请参见 CSLL-3\)](#)

^g 在临床试验之外, CT 扫描不是诊断、观察、治疗反应常规监测或进展所必需的项目。评估巨块病变症状或在开始维奈托克治疗前评估 TLS 风险时, 需行 CT 扫描。

^h 可能对免疫介导性或疾病相关血细胞减少症的诊断有参考价值。

ⁱ 要求进行乙型肝炎病毒检测, 因为治疗中 (例如免疫疗法、化学免疫疗法、化疗、靶向疗法) 存在病毒再激活的风险。[请参见治疗和病毒再激活 \(CSLL-C 1/4\)](#)。无风险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg) 及核心抗体。有风险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应加测 e 抗原。如果呈阳性, 则测定病毒载量并咨询消化科医师。

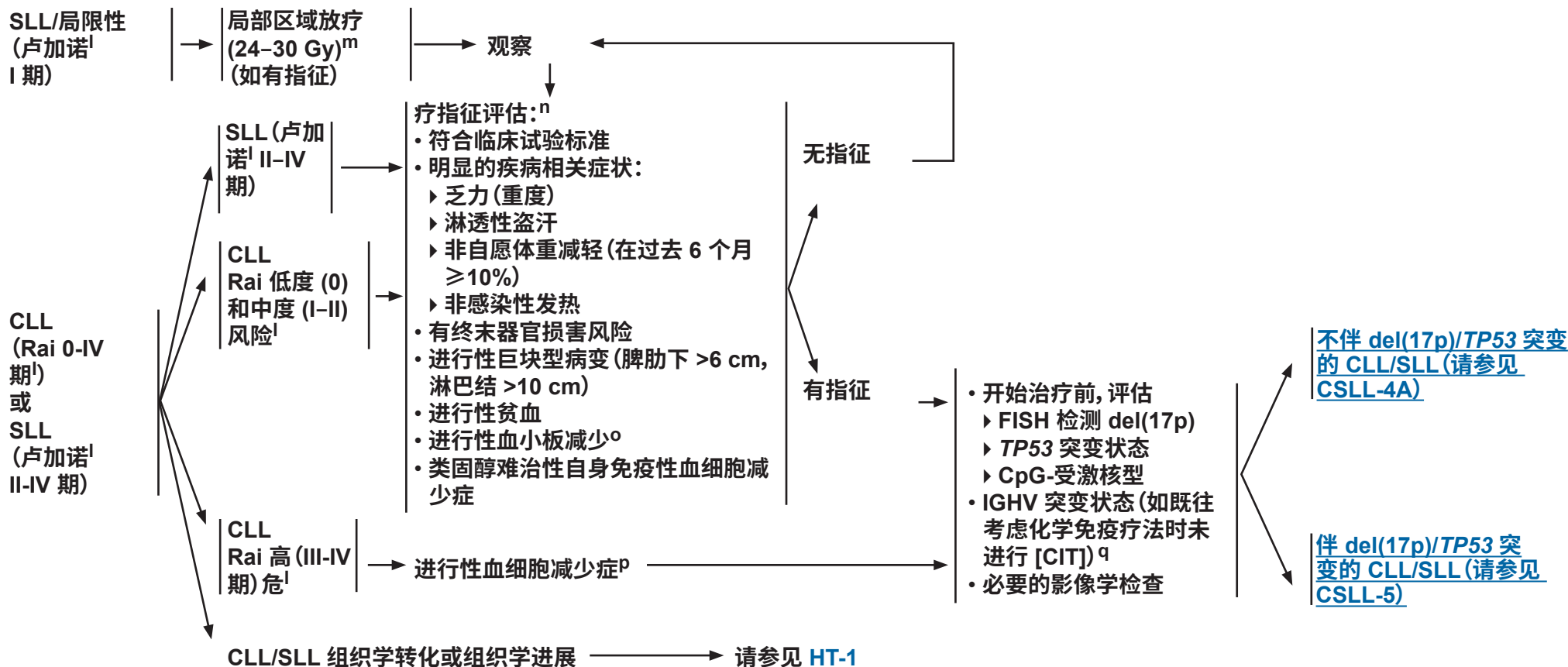
^j 保留生育功能治疗方案包括: 精子库、低温保存精液、体外受精 (IVF)、或低温保存卵巢组织或卵母细胞。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



表现^k



^k 请参见 [CLL/SLL 患者的支持治疗 \(CSLL-C\)](#)。

^l 请参见 [Rai 和 Binet 分期系统 \(CSLL-B 1/2\)](#) 和 [安阿伯分期系统的卢加诺修订版 \(CSLL-B 2/2\)](#)。

^m 剂量为 1.5–2.0 Gy/次。有关其他详细信息, 请参见 [B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines, 放射治疗原则](#)。

ⁿ 在没有白细胞淤滞的情况下, 单独绝对淋巴细胞计数并不能作为治疗指征, 而白细胞淤滞在 CLL 中很少见。

^o 血小板计数 >100,000/mm³ 通常与临床风险无关。

^p 某些存在轻度、稳定血细胞减少症 (ANC <1000/μL, Hgb <11 g/dL, 或血小板 <100,000/μL) 的患者可继续随访观察。

^q IGHV 突变状态不随时间改变, 若开始治疗前已经进行过分析, 则无需重复。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines 版本 3.2023

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤

NCCN Guidelines [索引](#)
[目录](#)
[讨论](#)

不伴 DEL(17p)/TP53 突变的 CLL/SLL^k

一线治疗

治疗反应^r

二线治疗^v

三线治疗^v

BTK 抑制剂 (BTKi) ±
抗-CD20 单克隆抗体
(mAb)
(继续治疗) 请参见推荐治
疗方案 ([CSLL-D 1/6](#))

维奈托克 + 抗-CD20 mAb
(固定疗程)
见推荐方案
([CSLL-D 1/6](#))

CIT 或免疫治疗
(见 [CSLL-4B](#))

不耐受

缓解^r

治疗期间出现
进展^{r,s,t,u}

治疗
完成后
有缓解^r

治疗期间
进展或
不耐受^{r,s,u}

继续接受相同 BTKi, 直
至出现不耐受
和/或进展

再治疗, 观察,
直至复发
并出现
治疗指征

[请参见推荐治疗方案 CSLL-D 2/6](#)

维奈托克 ±
抗-CD20 mAb
或
替代 BTKi

替代 BTKi

维奈托克 ±
抗-CD20 mAb

维奈托克 ± 抗-CD20 mAb

使用
维奈托克 +
抗-CD20 mAb
或
BTKi

BTKi

既往接受
BTKi 和基于
维奈托克的方案
治疗后出现
复发性或
难治性疾病

临床试验 (首选)
或
如果无明显合并症,
则行异基因造血干细胞移植
(HCT)^w
或
其他推荐方案 (复发
或难治性疾病的
治疗 [CSLL-D 2/6](#))

^k 请参见 [CLL/SLL 患者的支持治疗 \(CSLL-C\)](#)。

^r 请参见 [CLL/SLL 的疗效定义 \(CSLL-E\)](#)。

^s 如果疾病进展并有后续治疗指征: 在开始后续治疗前, 使用 FISH 重新评估 del(17p)/TP53 突变状态和 CpG 受激核型。

^t 检测 *BTK* 和 *PLCG2* 突变可能对 BTK 抑制剂治疗期间出现疾病进展或无缓解的患者有用, 包括是否依从性差被认为是一个可能原因。*BTK* 和 *PLCG2* 突变状态本身不是改变治疗的指征。在依从性差或不耐受的情况下, 可以考虑替代共价 BTKi, 但对于 *BTK* 或 *PLCG2* 突变患者, 这不是一个合理的治疗选择。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

^u 考虑进行性疾病患者发生组织学转化的可能性。建议进行活检以确认组织学转化。如果出现组织学转化或 CLL/SLL 组织学进展, [请参见 HT-1](#)。

^v 对于疾病对治疗有缓解的患者: 继续接受相同的 BTKi, 直至出现进展和/或不耐受。如果采用基于维奈托克的固定疗程治疗, 则观察, 直至复发并出现再治疗指征。

^w ElSawy M, et al. Br J Haematol 2015;170:574-583.



不伴 DEL(17p)/TP53 突变的 CLL/SLL^k

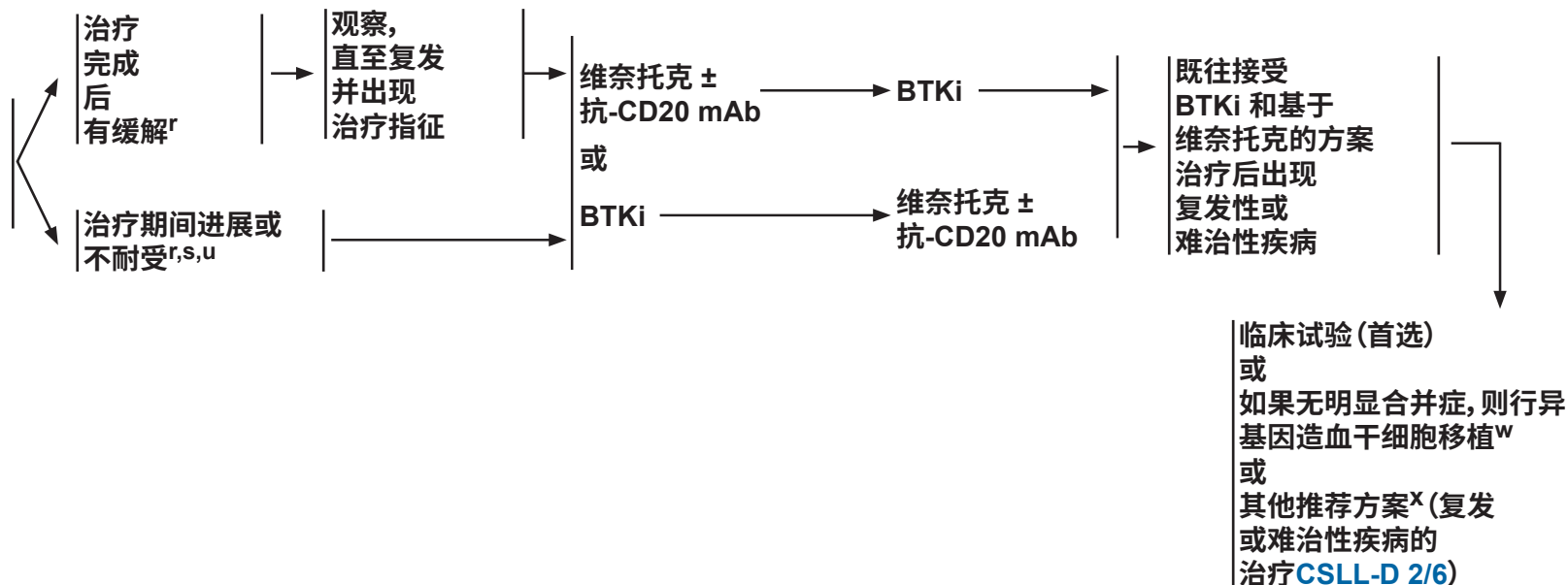
一线治疗

治疗反应^r

二线治疗^v

三线治疗^v

CIT 或免疫治疗
(固定疗程)
见基于年龄和功能状态的推荐
方案 ([CSLL-D 1/6](#))



^k 请参见 [CLL/SLL 患者的支持治疗 \(CSLL-C\)](#)。

^r 请参见 [CLL/SLL 的疗效定义 \(CSLL-E\)](#)。

^s 如果疾病进展并有后续治疗指征：在开始后续治疗前，使用 FISH 重新评估 del(17p)/TP53 突变状态和 CpG 受激核

^u 考虑进行性疾病患者发生组织学转化的可能性。建议进行活检以确认组织学转化。如果出现组织学转化或 CLL/SLL 组织学进展，[请参见 HT-1](#)。

^v 对于疾病对治疗有缓解的患者：继续接受相同的 BTKi，直至出现进展和/或不耐受。如果采用基于维奈托克的固定疗程治疗，则观察，直至复发并出现再治疗指征。

^w ElSawy M, et al. Br J Haematol 2015;170:574-583.

^x 对于已接受这些一线治疗方案的患者来说，CIT 或免疫疗法不是一种选择。

注：除非另有说明，所有推荐均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



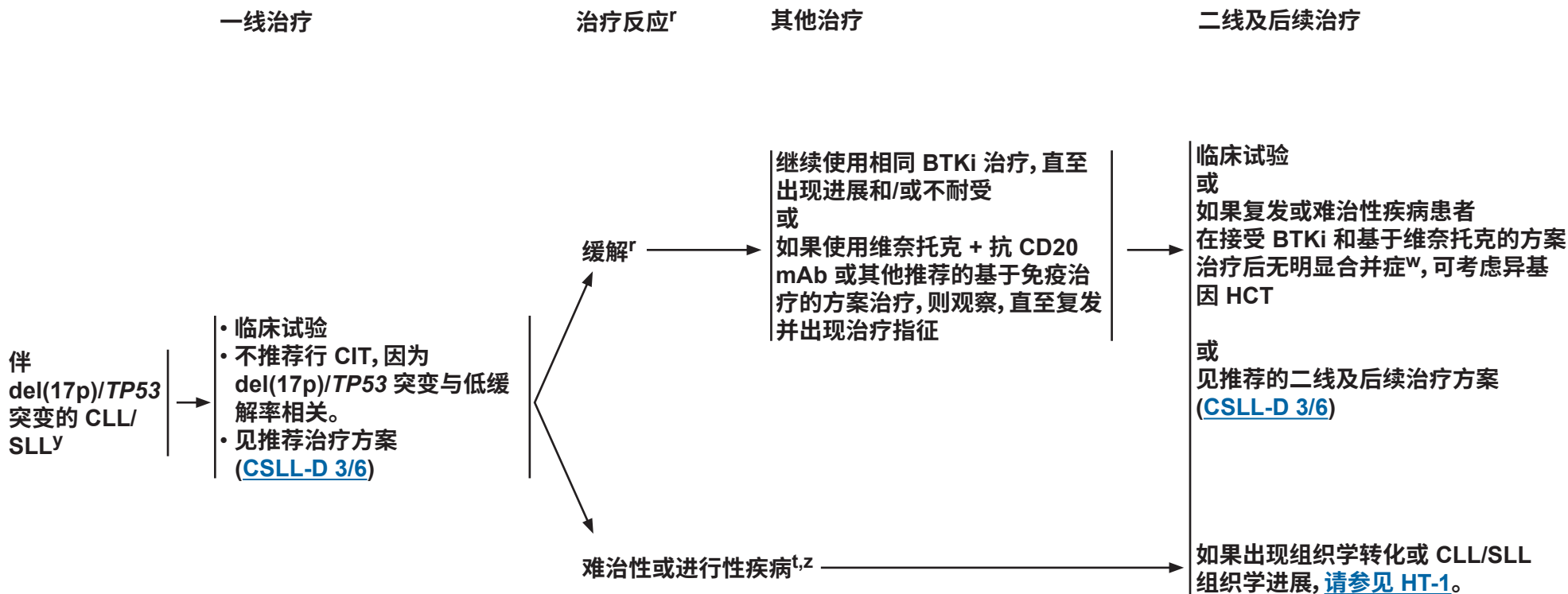
National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines 版本 3.2023

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤

[NCCN Guidelines](#) [索引](#)
[目录](#)
[讨论](#)

伴 DEL(17p)/TP53 突变的 CLL/SLL^k



^k 请参见 [CLL/SLL 患者的支持治疗 \(CSLL-C\)](#)。

^r 请参见 [CLL/SLL 的疗效定义 \(CSLL-E\)](#)。

^t 检测 *BTK* 和 *PLCG2* 突变可能对 *BTK* 抑制剂治疗期间出现疾病进展或无缓解的患者有用, 包括是否依从性差被认为是一个可能原因。*BTK* 和 *PLCG2* 突变状态本身不是改变治疗的指征。在依从性差或不耐受情况下, 可以考虑替代共价 BTKi, 但对于 *BTK* 或 *PLCG2* 突变患者, 这不是一个合理的治疗选择。

^w ElSawy M, et al. Br J Haematol 2015;170:574-583.

^y CPG 受激核型有助于识别高危患者, 特别是接受 BTKi 治疗的患者。

^z 考虑进行性疾病患者发生组织学转化的可能性。建议进行活检以确认组织学转化。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



CLL/SLL 预后信息^a

检测方法	预后变量	风险类别
间期细胞遗传学 (FISH) ^b	del(17p)	预后不良
	del(11q)	预后不良
	+12	中危
	正常	中危
	del(13q) (无其他细胞遗传异常)	预后良好
DNA 测序 ^c	TP53	野生型:预后良好 突变型:预后不良
	IGHV	>2% 突变:预后良好 ≤2% 突变:预后不良
CpG-受激中期核型	CK ^d (超过一个细胞在核型上有 ≥3 个无关克隆染色体异常)。	预后不良

^a 本表提供了接受基于化学免疫疗法治疗患者的有关生存期和疾病时间的有用预后信息。这些预后变量在接受靶向治疗患者中的意义尚不明确。
^b 关于确定经 FISH 鉴定到的异常细胞百分比的正式研究正在进行;如上表所述,异常细胞 <10% 似乎不具有临床意义。存在 del(11q) 和/或 del(17p) 与化疗和化学免疫疗法后无进展生存期 (PFS) 较短相关。
^c IGHV 重排涉及 VH3-21 基因,无论是否突变,预后均不佳。TP53 突变状态还为 FISH 提供了额外的预后信息。
^d CK 基于受激 CLL 细胞的中期核型分析结果。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN Guidelines 版本 3.2023
慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤

CLL 分期系统

Rai 系统^a

分期	描述	改良风险分级
0	淋巴细胞增多, 血液中 克隆性 B 淋巴细胞 >5 x 10 ⁹ /L 和/或骨髓淋巴细胞 >40%	低危
I	0 期伴淋巴结肿大	中危
II	0-I 期伴脾大、肝大或肝脾大	中危
III ^c	0-II 期伴血红蛋白 <11.0 g/dL 或红细胞压积 <33%	高危
IV ^c	0-III 期伴血小板 <100,000/mm ³	高危

Binet 系统^b

分期	描述
A	血红蛋白 ≥10 g/dL 和血小板 ≥100,000/mm ³ 以及肿大淋巴结区 <3 个
B	血红蛋白 ≥10 g/dL 和血小板 ≥100,000/mm ³ 以及肿大淋巴结区 ≥3 个
C ^c	血红蛋白 <10 g/dL 和/或血小板 <100,000/mm ³ 以及无论肿大淋巴结区数量多少

^a 本研究最初发表于 Blood。Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al.Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia.Blood 1975;46:219-234. © The American Society of Hematology.
^b 来源: Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al.A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis.Cancer 1981;48:198-206.
^c 免疫介导性血细胞减少症不作为这些分期标准的依据。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



SLL 分期系统

安阿伯分期系统的卢加诺修订版^d
(针对原发结内淋巴瘤)

分期 ^e	受累 ^g	结外 (E) 状态
有限		
I 期	累及一个或一组相邻淋巴结	单一结外病变, 无淋巴结受累
II 期	累及横隔同侧的两组或多组淋巴结	I 或 II 期结节范围, 限制性连续结外受累
II 期巨块型 ^f	同上述 II 期, 但有“巨块型”病变	不适用
晚期		
III 期	淋巴结在横隔两侧	不适用
	淋巴结在横隔上方, 伴脾受累	
IV 期	附加非连续性淋巴外受累	不适用

经许可转载。© 2014 American Society of Clinical Oncology.保留所有权利。Cheson B, Fisher R, Barrington S, et al.Recommendations for Initial Evaluation, Staging and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma – the Lugano Classification.J Clin Oncol 2014;32:3059-3068.

^d 亲和性淋巴瘤的疾病程度通过 PET/CT 确定, 非亲和性淋巴瘤的疾病程度通过 CT 确定。
^e A 类与 B 类对比已从安阿伯分期系统的卢加诺修订中删除。
^f II 期巨块型按局限性还是进展疾病治疗, 可通过组织学和多种预后因素来确定。
^g 注: 扁桃体、韦氏环、脾被视为淋巴结组织。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



CLL/SLL 患者的支持治疗

抗感染预防性治疗

- 对于接受嘌呤类似物或含苯达莫司汀化学免疫疗法和/或阿仑单抗治疗的患者, 推荐在治疗期间及之后 (如果耐受) 使用
 - ▶ 应用阿昔洛韦或类似药物预防疱疹病毒
 - ▶ 使用磺胺甲恶唑/甲氧苄氨嘧啶或等效药物预防肺孢子虫肺炎 (PJP)
- 参见 [CSLL-F](#), 了解推荐用于接受小分子抑制剂治疗患者的抗病毒和 PJP 预防措施。
- 建议对高危患者进行乙型肝炎病毒 (HBV) 和巨细胞病毒 (CMV) 预防和监测。请参阅下文治疗和病毒再激活。

治疗和病毒再激活

HBV:

- 所有接受治疗的患者均应进行乙肝表面抗原 (HBsAg) 和核心抗体 (HBcAb) 检测。
 - ▶ 仅在有一项筛查试验阳性时, 才用定量 RT-PCR (qPCR) 和表面抗体定量检测乙肝病毒载量。
- 接受静脉注射免疫球蛋白 (IVIG) 的患者可能由于 IVIG 治疗而成为 HBcAb 阳性。
- 建议所有 HBsAg 阳性并且接受治疗的患者采用恩替卡韦预防性抗病毒治疗。如果有活动性疾病 (qPCR+), 则考虑治疗/管理而不是预防性治疗。如果 HBcAb 呈阳性, 首选预防性抗病毒治疗; 然而, 若同时存在高水平乙肝表面抗体, 可进行乙肝病毒载量连续监测。
 - ▶ 首选恩替卡韦 (Huang YH, et al. J Clin Oncol 2013;31:2765-2772; Huang H, et al. JAMA 2014;312:2521-2530.)
 - ▶ 避免使用拉米夫定, 因为存在耐药风险。
 - ▶ 包括阿德福韦、替比夫定和替诺福韦在内的其他抗病毒药物已被证明是有效的治疗, 可作为替代治疗。

治疗和病毒再激活 (续)

- ▶ 治疗期间应每月 1 次对乙肝病毒载量进行 qPCR 检测, 治疗结束后每 3 个月 1 次。
 - ◇ 如病毒载量持续检测不出, 可考虑改为预防性治疗。
 - ◇ 如病毒载量未能下降或既往未检出的 qPCR 转为阳性, 请咨询肝病科医生并停止抗 CD20 抗体治疗。
- ▶ 抗肿瘤治疗结束后, 乙肝预防性治疗应至少维持 12 个月。
 - ◇ HBV 仍具有活性的患者, 治疗的持续时间应咨询肝病科医生。

丙型肝炎病毒 (HCV):

- 来自大型流行病学研究、分子生物学研究以及临床观察资料的证据支持 HCV 与 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 之间的关联。针对基因 1 型 HCV 慢性携带者的直接作用抗病毒 (DAA) 药物表现出很高的持续病毒应答率。
 - ▶ 低分级 B 细胞 NHL
 - ◇ 美国肝病研究协会表示, 伴 HCV 基因 1 型无症状患者应考虑采用含 DAA 联合治疗, 因为该治疗可引起淋巴瘤消退。

既往感染 (血清阳性) 患者的 CMV 再激活:

- 临床医生必须了解, 接受磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) 抑制剂或阿仑单抗治疗的患者中巨细胞病毒 (CMV) 再激活的风险很高。目前对适当筛查的建议存在争议。CMV 病毒血症应该使用 PCR 方法至少每 4 周检测一次。一些医生在病毒血症存在时即先发性使用更昔洛韦 (口服或静脉注射), 而另一些医生仅在病毒载量增加时才这么做。必要时, 请传染病专家协助诊治。

John Cunningham (JC) 病毒:

- 在接受治疗的患者中可见 JC 病毒相关的进行性多灶性白质脑病 (PML)。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



CLL/SLL 患者的支持治疗

肿瘤溶解综合征 (TLS)

• TLS 的实验室特点:

- 高钾
- 高尿酸
- 高磷
- 低钙
- 高 LDH

• TLS 的症状:

- 恶心呕吐、呼吸短促、心律不齐、尿液混浊、嗜睡和/或关节不适。

• TLS 特点

- 考虑对具有以下风险因素的患者进行 TLS 预防:
 - ◇ 接受维奈托克 ([请参见 CSLL-G](#))、化学免疫治疗、来那度胺和奥比妥珠单抗治疗的患者
 - ◇ 小分子抑制剂治疗后的疾病进展
 - ◇ 巨块型淋巴结
 - ◇ 自发性 TLS
 - ◇ 白细胞 (WBC) 计数升高
 - ◇ 已经存在尿酸升高
 - ◇ 肾脏疾病或肿瘤肾脏转移

• TLS 的治疗:

- 如果能在化疗前预期到 TLS 的可能并开始治疗, 那么就能很好的防治 TLS。
- 关键治疗包括:
 - ◇ 严格输液
 - ◇ 治疗高尿酸血症
 - ◇ 严密监测电解质, 积极纠正电解质紊乱 (必需)
- 高尿酸血症一线治疗及再治疗
 - ◇ 使用拉布立酶前需进行葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (G6PD) 检测。有 G6PD 病史的患者禁用拉布立酶。在这些患者中, 拉布立酶应替换为别嘌呤醇。
 - ◇ 低危疾病:
化学免疫治疗开始前 2-3 天开始给予别嘌呤醇或非布索坦, 持续 10-14 天。
 - ◇ 中危疾病 (I/II 期且 LDH <2X ULN):
别嘌呤醇或非布索坦
或
如果肾功能不全且尿酸、钾、
和/或磷酸盐 >ULN, 则使用拉布立酶
 - ◇ 高危疾病 (III/IV 期和/或 LDH ≥2X ULN):
拉布立酶
- 拉布立酶 (3–6 mg 剂量通常有效。^a 一个剂量的拉布立酶通常就已足够。再次给药需要个体化) 适用于具有以下任何风险因素的患者:
 - ◇ 患有巨块型病变的患者急需初始治疗
 - ◇ 充分输液可能很困难或不可能实现
 - ◇ 急性肾衰竭
- TLS 如未得到治疗, 可进一步发展成急性肾功能衰竭、心律失常、癫痫、肌肉失控以及死亡。

^a 有数据支持固定剂量的拉布立酶对成年患者非常有效。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



CLL/SLL 患者的支持治疗

自身免疫性血细胞减少症

- 自身免疫性溶血性贫血 (AIHA): 采用网织红细胞计数、结合珠蛋白和直接抗球蛋白试验 (Coombs) 进行诊断。
 - ▶ 氟达拉滨治疗时发生 AIHA: 停药, 治疗, 后续避免使用氟达拉滨。
- 免疫性血小板减少性紫癜 (ITP): 检查骨髓以明确血小板减少原因。
- 纯红细胞再生障碍性贫血 (PRCA): 考虑骨髓评估和检测细小病毒 B19、疱疹病毒和药物疗效。
- 治疗: 皮质类固醇、利妥昔单抗、IVIG、环孢素 A、脾切除、艾曲波帕或罗米司亭 (ITP) 或基于 BTKi 的疗法用于治疗类固醇难治性或复发性 AIHA。

血制品支持

- 根据所在机构标准或公布的标准进行输注。
- 所有血制品均应进行照射, 以防止输血相关性移植物抗宿主病 (GVHD)。

癌症筛查

- 严格遵守标准筛查指南, 对乳腺癌、宫颈癌、结肠癌和前列腺癌进行筛查。

非黑色素瘤皮肤癌

- CLL/SLL 患者患非黑色素瘤皮肤癌的风险更高。
 - ▶ CLL/SLL 患者反复出现鳞状细胞癌 (SCC) 和基底细胞癌 (BCC) 的几率分别是对照组的 7 倍和 14 倍 (Mehrany K, et al.Dermatol Surg 2005;31:38-42; Mehrany K, et al.Arch Dermatol 2004;140:985-988)。
 - ▶ 与未患有 CLL/SLL 的患者相比, CLL/SLL 患者更可能死于 SCC 或患有转移性 SCC (Mehrany K, et al.J Am Acad Dermatol 2005;53:1067-1071)。
- 风险因素包括无法晒黑、白皙的皮肤容易晒伤、以及年轻时有强烈日晒史。
- 建议每年进行皮肤筛查。

单克隆抗体治疗的罕见并发症

- 可能发生罕见并发症如粘膜皮肤反应, 包括副肿瘤性天疱疮、史蒂文斯 - 约翰逊综合征、苔藓样皮炎、水泡性皮炎和中毒性表皮坏死松解症。建议咨询皮肤科医师以治疗这些并发症。这种情况下不推荐使用相同的 mAb 再激发。目前尚不清楚使用替代抗 CD20 mAb 再激发是否会产生同样的复发风险。另一种抗 CD20 mAb 可用于不耐受患者 (包括出现严重超敏反应需要停用所选抗 CD20 mAb 的患者)。

利妥昔单抗快速输注与皮下给药

- 如果以前采取利妥昔单抗治疗的过程中未出现严重输注反应, 则可采用 90 分钟以上的快速输注方法。
- 对于经静脉通路接受至少一剂全剂量利妥昔单抗的患者, 可采用利妥昔单抗和人透明质酸酶皮下注射方案。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



CLL/SLL 患者的支持治疗

反复鼻窦及肺部感染 (需 IV 用抗生素或住院治疗)

- 必要的抗生素预防
- 检测血清 IgG, 如 <500 mg/dL
 - ▶ 开始每月 IVIG-0.3–0.5 g/kg 或替代皮下注射免疫球蛋白 (SCIG) 产品, 每周给予适当调整的当量剂量
 - ▶ 调整用药剂量/间隔时间, 使 IgG 最低浓度维持在约 500 mg/dL

预防血栓形成

- 建议接受来那度胺患者预防血栓栓塞性事件:
 - ▶ 若血小板高于 $50 \times 10^{12}/L$, 每日口服阿司匹林 81 mg
 - ▶ 如患者已经使用华法林等抗凝血剂, 则不需要阿司匹林
- 注意上述内容与[癌症相关静脉血栓性疾病 NCCN Guidelines](#) 的内容不同, 后者关于来那度胺的建议仅适用于多发性骨髓瘤患者

燃瘤反应

- 对接受来那度胺的患者推荐燃瘤反应治疗
- 痛性淋巴结肿大或淋巴结肿大伴局部炎症证据, 在治疗开始时发生; 也可伴有脾脏肿大、低烧和/或皮疹
- 治疗:
 - ▶ 类固醇 (如强的松 25-50 mg, 每日口服, 持续 5-10 天)
 - ▶ 抗组胺药治疗皮疹和瘙痒 (西替利嗪 10 mg, 口服, 每天一次; 或氯雷他定 10 mg, 口服, 每天一次)
- 预防:
 - ▶ 考虑用于伴巨块型淋巴结患者 (>5 cm)
 - ▶ 类固醇 (如强的松 20 mg, 每日口服, 持续 5-7 天, 随后 5-7 天迅速减量)

小分子抑制剂的使用

- [请参见使用小分子抑制剂的特别注意事项 \(CSLL-F\)](#)

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



CLL/SLL 患者的支持治疗

疫苗接种

- 避免所有活疫苗
- 每年接种流感疫苗^b (应避免减毒活流感疫苗)
- 肺炎球菌疫苗
 - ▶ 每 5 年接种一次肺炎球菌多糖疫苗 (PPSV23), 或根据血清学检测维持保护性血清学抗体水平。
 - ▶ 肺炎球菌结合疫苗 (PCV20) 应接种给未接种过肺炎球菌疫苗的新确诊患者, 并应在至少 8 周后再接种 PPSV23。PPSV23 的后续剂量应遵循当前针对高危成人的 PPSV23 建议。对既往接受过 PPSV23 的患者, 应在最后一次 PPSV23 剂量后至少 1 年内给予 PCV20 剂量。对于需要额外剂量 PPSV23 的患者, 第一剂此类剂量应在 PCV20 剂量后 8 周内给予。
 - ▶ 联合接种脑膜炎球菌结合疫苗 (MenACWY-D)、PCV-7 和 PCV13 后, 肺炎球菌抗体对 PCV7 和 PCV13 某些血清型的反应会降低。因此, PCV7 和 PCV13 不应与 MenACWY-D 一起接种, 但可以与 MenACWY-CRM 一起接种。
- 重组带状疱疹疫苗, 辅助治疗未经治或接受过 BTKi 治疗的患者
- 建议所有 CLL/SLL 患者接种 COVID-19 疫苗。
 - ▶ 早期数据表明, 无论 CLL/SLL 治疗状态如何, CLL/SLL 患者对 COVID-19 疫苗接种的保护反应率可能较低。因此, 已经接种疫苗的 CLL/SLL 患者仍应保持对未接种疫苗者建议的预防措施, 如佩戴口罩、保持社交距离及勤洗手, 直到有额外的数据进一步阐明其风险。
 - ▶ 针对刺突蛋白的抗体滴度与该人群的保护性免疫之间的相关性 (如有) 尚未确定, 任何保护的持续时间也尚不清楚。因此, 不能就抗体检测或基于抗体检测结果的行动提出建议。此外, 在 COVID-19 疫苗接种后, 没有评估细胞免疫的检测手段。从“NCCN:癌症和 COVID-19 疫苗接种”获得的其他最新一般信息。
 - ▶ 考虑对所有 CLL/SLL 患者使用替沙格韦单抗和西加韦单抗进行 COVID 预防。

^b 接受利妥昔单抗治疗的患者, B 细胞在大约 9 个月时恢复。在 B 细胞恢复前接种流感疫苗, 患者多无反应。在此期间接种疫苗应视为无效接种。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



推荐治疗方案^{a,b,c,d}
不伴 del(17p)/TP53 突变的 CLL/SLL
(按类别字母顺序排列)

一线治疗^e

首选方案	其他推荐方案	某些情况下有用
<ul style="list-style-type: none"> • 阿卡替尼^{f,*} ± 奥比妥珠单抗 (1 类) • 维奈托克^{f,g} + 奥比妥珠单抗 (1 类) • 泽布替尼^{f,*} (1 类) 	<ul style="list-style-type: none"> • 依鲁替尼 (1 类)^{f,h,*} • 苯达莫司汀ⁱ + 抗 CD20 mAb^{d,j,k} • 苯丁酸氮芥 + 奥比妥珠单抗^l • 奥比妥珠单抗^l • 大剂量甲基强的松龙 (HDMP) + 利妥昔单抗或奥比妥珠单抗 (2B 类; 3 类适用于 <65 岁且无明显合并症的患者) • 依鲁替尼^{f,*} + 奥比妥珠单抗^l (2B 类) • 依鲁替尼^{f,*} + 利妥昔单抗^p (2B 类) • 依鲁替尼[*] + 维奈托克^{f,g} (2B 类) 	<p>(考虑用于年龄 <65 岁且无明显合并症的 IGHV 突变 CLL 患者)</p> <ul style="list-style-type: none"> • FCR (氟达拉滨、环磷酰胺、利妥昔单抗)^{m,n,o}

* 共价 (不可逆) BTK 抑制剂。

[请参见 CSLL-D 4/6 脚注](#)

[请参见不伴 del\(17p\)/TP53 突变 CLL/SLL 的二线和三线推荐治疗方案 \(CSLL-D 2/6\)](#)

[请参见不伴 del\(17p\)/TP53 突变的 CLL/SLL 患者既往接受基于 BTKi 和维奈托克的治疗方案后出现复发或难治性疾病的治疗 \(CSLL-D 2/6\)](#)

[请参见伴 del\(17p\) 的 CLL/SLL 的推荐治疗方案 \(CSLL-D 3/6\)](#)

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN Guidelines 版本 3.2023

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤

推荐治疗方案^{a,b,c,d} 不伴 del(17p)/TP53 突变的 CLL/SLL

二线治疗或三线治疗		
首选方案 <ul style="list-style-type: none">• BTKi<ul style="list-style-type: none">▶ 阿卡替尼^{f,p,*} (1 类)▶ 泽布替尼^{f,p,*} (1 类)• BCL-2 抑制剂<ul style="list-style-type: none">▶ 维奈托克^{f,g +e} (1 类)	其他推荐方案 <ul style="list-style-type: none">• 依鲁替尼 (1 类)^{f,h,*}• 维奈托克^{f,g}	某些情况下有用 <ul style="list-style-type: none">• 使用维奈托克^{f,g} + 奥比妥珠单抗进行再治疗 (如果既往用作一线治疗, 则用于缓解期后复发)• 非共价 (可逆) BTK 抑制剂<ul style="list-style-type: none">▶ 吡托布鲁替尼 (对既往共价 BTKi 治疗耐药或不耐受)^q

* 共价 (不可逆) BTK 抑制剂。

复发或难治性疾病的治疗 既往接受基于 BTKi 和维奈托克的治疗方案后 ^e
其他推荐方案 <ul style="list-style-type: none">• 非共价 (可逆) BTK 抑制剂<ul style="list-style-type: none">▶ 吡托布鲁替尼 (如果以前没有使用过)^q• PI3K 抑制剂^f (按字母顺序排列)<ul style="list-style-type: none">▶ 度维利塞▶ 艾代拉里斯 ± 利妥昔单抗• CIT 或免疫治疗<ul style="list-style-type: none">▶ 达莫司汀 + 利妥昔单抗^k 苯 (2B 类, 适用于 ≥65 岁患者或 <65 岁且有明显合并症的患者)▶ FCR^{n,o,r}▶ 来那度胺^s ± 利妥昔单抗▶ 奥比妥珠单抗▶ HDMP + 利妥昔单抗或奥比妥珠单抗 (2B 类)

[请参见 CSLL-D 4/6 脚注](#)

[请参见伴 del\(17p\) 的 CLL/SLL 的推荐治疗方案 \(CSLL-D 3/6\)](#)

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



推荐治疗方案^{a,b,c,d}
伴 del(17p)/TP53 突变的 CLL/SLL
(按类别字母顺序排列)
不推荐行 CIT, 因为 del(17p)/TP53 突变与低缓解率相关。

一线治疗 ^e	
首选方案	其他推荐方案
<ul style="list-style-type: none"> • 阿卡替尼^{f,*} ± 奥比妥珠单抗 • 维奈托克^{f,g} + 奥比妥珠单抗 • 泽布替尼^{f,*} 	<ul style="list-style-type: none"> • 阿仑单抗^t ± 利妥昔单抗 • HDMP + 利妥昔单抗 • 依鲁替尼^{f,h,*} • 奥比妥珠单抗 • 依鲁替尼[*] + 维奈托克^{f,g} (2B 类)

二线或三线治疗 ^e		
首选方案	其他推荐方案	某些情况下有用
<ul style="list-style-type: none"> • 阿卡替尼^{f,p,*} (1 类) • 维奈托克^{f,g} + 利妥昔单抗 (1 类) • 维奈托克^{f,g} • 泽布替尼^{f,p,*} (1 类) 	<ul style="list-style-type: none"> • 依鲁替尼^{f,h,*} (1 类) • 阿仑单抗^t ± 利妥昔单抗 • 度维利塞^f • HDMP + 利妥昔单抗 • 艾代拉里斯^{f,u} ± 利妥昔单抗 • 来那度胺^s ± 利妥昔单抗 	<ul style="list-style-type: none"> • 非共价(可逆) BTK 抑制剂 <ul style="list-style-type: none"> ▶ 吡托布鲁替尼 (对既往共价 BTKi 治疗耐药或不耐受)^q

复发或难治性疾病的治疗 既往接受基于 BTKi 和维奈托克的治疗方案后
其他推荐方案 <ul style="list-style-type: none"> • 非共价(可逆) BTK 抑制剂 <ul style="list-style-type: none"> ▶ 吡托布鲁替尼 (如果以前没有使用过)^q

* 共价(不可逆) BTK 抑制剂。

[请参见 CSLL-D 4/6 脚注](#)

[请参见不伴 del\(17p\) 的 CLL/SLL 推荐治疗方案 \(CSLL-D 1/6\)](#)

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



推荐治疗方案^{a,b,c,d}
不伴 del(17p)/TP53 突变的 CLL/SLL

^a 方案的参考文献请参见 [CSLL-D 5/6](#) 和 [CSLL-D 6/6](#)。

^b 请参见 [CLL/SLL 患者的支持治疗 \(CSLL-C\)](#)。

^c 对于经静脉通路接受至少一剂全剂量利妥昔单抗的患者,可采用利妥昔单抗和人透明质酸酶皮下注射方案。

^d 对于出现罕见并发症(例如粘膜皮肤反应,包括副肿瘤性天疱疮、史蒂文斯-约翰逊综合征、苔藓样皮炎、水疱性皮炎和中毒性表皮坏死松解症)的患者,不推荐使用相同的 mAb 进行再激发。目前尚不清楚用替代抗 CD20 mAbs 再激发是否会产生同样的复发风险。

^e 一种美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的生物仿制药是利妥昔单抗的合适替代品。

^f 请参见 [使用小分子抑制剂的特别注意事项 \(CSLL-F\)](#)。

^g 请参见 [维奈托克: 推荐的基于肿瘤负荷的 TLS 预防和监测 \(CSLL-G\)](#)。

^h 专家组将依鲁替尼列入“其他推荐方案”的共识是基于毒性特征。在开始使用依鲁替尼前,应进行心功能基线评估。对于无不耐受的患者,可继续使用依鲁替尼直至疾病进展。

ⁱ 对于年龄 ≥65 岁或年龄 <65 岁且有明显合并症(肌酐清除率 <70 mL/min)的患者,第 1 疗程的剂量为 70 mg/m²,如果耐受,可逐步增加至 90 mg/m²。

^j 抗 CD20 mAb 包括:利妥昔单抗或奥比妥珠单抗。

^k 不建议体弱患者使用。

^l 仅推荐用于年龄 ≥65 岁的患者或年龄 <65 岁且有明显合并症的患者(肌酐清除率 [CrCl] <70 mL/min)。

^m CLL10 研究数据证实 FCR 在年轻患者中优于苯达莫司汀 + 利妥昔单抗 (BR)。对于年龄 >65 岁的患者,两种方案的预后类似,但是 BR 方案的骨髓抑制和感染风险较低。在伴 IGHV 突变而无 del(17p)/TP53 突变的患者中,FCR 使 PFS 改善(随访 10 年以上 PFS 维持平稳)(Thompson P, et al.Blood 2016;127:303-309)。

ⁿ 请参见 [讨论](#) 中关于口服氟达拉滨的更多信息。

^o AIHA 患者不应放弃含氟达拉滨的联合治疗方案;但应密切观察此类患者,疑有氟达拉滨相关 AIHA 史的患者应该避免使用氟达拉滨。

^p 对于伴 BTK C481S 突变的依鲁替尼难治性 CLL 患者,阿卡替尼或泽布替尼的疗效尚未得到证明。使用阿卡替尼或泽布替尼成功治疗了依鲁替尼不耐受的患者,症状无复发。

^q 请参阅药品说明书了解完整处方信息、剂量调整和不良反应监测: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/216059Orig1s000Corrected_lbl.pdf

^r 仅推荐用于年龄 <65 岁且无明显合并症的患者。

^s CLL 患者可采用来那度胺连续或间歇给药。血细胞减少时需予生长因子和/或剂量调整,而无需暂停治疗。请参见 Andritsos L, et al.J Clin Oncol 2008;26:2519-2525; Wendtner C, et al.Leuk Lymphoma 2016;57:1291-1299。

^t 虽然阿仑单抗不再市售用于 CLL 治疗,但可取得用于临床用途。阿仑单抗对巨块型淋巴结肿大 (>5 cm) 治疗效果不佳;监测 CMV 再激活。[请参见治疗和病毒再激活 \(CSLL-C 1/4\)](#)。

^u 适用于存在其他合并症(肾功能下降,衡量标准为 CrCl <60 mL/min;或因既往接受细胞毒素类药物治疗的骨髓毒性效应所致 NCI CTCAE ≥3 级中性粒细胞减少症或 ≥3 级血小板减少症)而将利妥昔单抗单药治疗作为适当方案的患者。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



推荐治疗方案
参考文献

Acalabrutinib ± obinutuzumab

Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2022;36:1171-1175.

Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib versus Ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: Results of the first randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2021;39:3441-3452.

Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: Phase III, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2020;38:2849-2861.

Awan FT, Schuh A, Brown JR, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. *Blood Adv* 2019;3:1553-1562.

Rogers KA, Thompson PA, Allan JN, et al. Phase II study of acalabrutinib in ibrutinib-intolerant patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2021;106:2364-2373.

Alemtuzumab ± rituximab

Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2007;25:5616-5623.

Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002;99:3554-3561.

Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood* 2004;103:3278-3281.

Faderl S, Ferrajoli A, Wierda W, et al. Alemtuzumab by continuous intravenous infusion followed by subcutaneous injection plus rituximab in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia recurrence. *Cancer* 2010;116:2360-2365.

Bendamustine + rituximab or obinutuzumab

Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. *Haematologica* 2018;103:698-706.

Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. 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;17:928-942.

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* 2011;29:3559-3566.

Sharman JP, Burke JM, Yimer HA, et al. Phase 2, multicenter GIBB study of obinutuzumab plus bendamustine in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2021;62:791-800.

Stilgenbauer S, Bosch F, Ilhan O, et al. Safety and efficacy of obinutuzumab alone or with chemotherapy in previously untreated or relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia patients: Final analysis of the Phase IIb GREEN study. *Br J Haematol* 2021;193:325-338.

Chlorambucil + obinutuzumab

Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia* 2015;29:1602-1604.

Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:43-56.

Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1188-1200.

Duvelisib

Flinn IW, Hillmen P, Montillo M, et al. The phase 3 DUO trial: duvelisib vs ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL. *Blood* 2018;132:2446-2455.

Daids MS, Kuss BJ, Hillmen P, et al. Efficacy and safety of duvelisib following disease progression on ofatumumab in patients with relapsed/refractory CLL or SLL in the DUO Crossover Extension Study. *Clin Cancer Res* 2020;26:2096-2103.

FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab)

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* 2016;127:208-215.

Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. 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;17:928-942.

Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2016;127:303-309.

Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1756-1765.

Badoux XC, Keating MJ, Wang X, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood* 2011;117:3016-3024.

HDMP (high-dose methylprednisolone) + rituximab or obinutuzumab

Bowen DA, Call TG, Jenkins GD, et al. Methylprednisolone-rituximab is an effective salvage therapy for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia including those with unfavorable cytogenetic features. *Leuk Lymphoma* 2007;48:2412-2417.

Castro JE, James DF, Sandoval-Sus JD, et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2009;23:1779-1789.

Thornton PD, Matutes E, Bosanquet AG, et al. High dose methylprednisolone can induce remissions in CLL patients with p53 abnormalities. *Ann Hematol* 2003;82:759-765.

Castro JE, Amaya-Chanaga CI, Velez Lujan J, et al. Obinutuzumab (Gazyva) and High-Dose Methylprednisolone (HDMP) Combination for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) - a Phase Ib/II Study [abstract]. *Blood* 2017;130:Abstract 1730.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



推荐治疗方案 参考文献

Ibrutinib

Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia* 2020;34:787-798.

Barr PM, Owen C, Robak T, et al. Up to seven years of follow-up in the RESONATE-2 study of first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia [abstract]. *J Clin Oncol* 2021;39:Abstract 7523.

O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016;17:1409-1418.

Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: A phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015;16:169-176.

Munir T, Brown JR, O'Brien S, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol* 2019;94:1353-1363.

Ibrutinib + rituximab

Shanafelt T, Wang X, Kay N, et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2019;381:432-443.

Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med* 2018;379:2517-2528.

Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Long-term results of Alliance A041202 show continued advantage of ibrutinib-based regimens compared with bendamustine plus rituximab (BR) chemoimmunotherapy [abstract]. *Blood* 2021;138:Abstract 639.

Ibrutinib + obinutuzumab

Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:43-56.

Ibrutinib + venetoclax

Wierda WG, Allan JN, Siddiqi T, et al. Ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia: Primary analysis results from the minimal residual disease cohort of the randomized phase II CAPTIVATE Study. *J Clin Oncol* 2021;39:3853-3865.

Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, et al. Treatment outcomes after undetectable MRD with first-line ibrutinib (Ibr) plus venetoclax (Ven): Fixed duration treatment (placebo) versus continued Ibr with up to 5 years median follow-up in the CAPTIVATE Study [abstract]. *Blood* 2022;140:224-227.

Kater A, Owen C, Moreno C, et al. Fixed-duration ibrutinib-venetoclax in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities. *NEJM Evid* 2022;1(7).

Munir T, Pitchford A, Bloor A, et al. Combination of ibrutinib plus venetoclax with mrd-driven duration of treatment results in a higher rate of MRD negativity in IGHV unmutated than mutated CLL: Updated interim analysis of FLAIR study [abstract]. *Blood* 2022;140:231-233.

Idelalisib ± rituximab

Sharman JP, Coutre SE, Furman RR, et al. Final results of a randomized, phase III study of rituximab with or without idelalisib followed by open-label idelalisib in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2019;37:1391-1402.

Gopal AK, Kahl BS, De Vos S, et al. PI3Kδ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014;370:1008-1018.

Lenalidomide ± rituximab

Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, et al. Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2006;24:5343-5349.

Ferrajoli A, Lee BN, Schlette EJ, et al. Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;111:5291-5297.

Badoux XC, Keating MJ, Wen S, et al. Phase II study of lenalidomide and rituximab as salvage therapy for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2013;31:584-591.

Obinutuzumab

Byrd JC, Flynn JM, Kipps TJ, et al. Randomized phase 2 study of obinutuzumab monotherapy in symptomatic, previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2016;127:79-86.

Carton G, de Guibert S, Dilhuydy MS, et al. Obinutuzumab (GA101) in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final data from the phase 1/2 GAUGUIN study. *Blood* 2014;124:2196-2202.

Pirtobrutinib

Mato AR, Woyach JA, Brown JR, et al. Efficacy of Pirtobrutinib in Covalent BTK-Inhibitor Pre-Treated Relapsed / Refractory CLL/SLL: Additional Patients and Extended Follow-up from the Phase 1/2 BRUIN Study [abstract]. *Blood* 2022;140:2316-2320.

Venetoclax + obinutuzumab

Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1188-1200.

Venetoclax ± rituximab

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;36:1973-1980.

Coutre S, Choi M, Furman RR, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. *Blood* 2018;131:1704-1711.

Jones JA, Mato AR, Wierda WG, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:65-75.

Kater AP, Wu JQ, Kipps T, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia: 4-Year results and evaluation of impact of genomic complexity and gene mutations from the MURANO phase III study. *J Clin Oncol* 2020;38:4042-4054.

Kater AP, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Five-year analysis of Murano study demonstrates enduring undetectable minimal residual disease (uMRD) in a subset of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL) patients (Pts) following fixed-duration venetoclax-rituximab (VenR) therapy (Tx) [abstract]. *Blood* 2020;136:19-21.

Zanubrutinib

Tam C, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:1031-1043.

Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, et al. Zanubrutinib or ibrutinib in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2022 (Online ahead of print).

Tam CS, Robak T, Ghia P, et al. Zanubrutinib monotherapy for patients with treatment naive chronic lymphocytic leukemia and 17p deletion. *Haematologica* 2020;106:2354-2363.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN Guidelines 版本 3.2023

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤

CLL/SLL 的疗效定义^a

参数	CR	PR	PD ^b	SD
A 组				
淋巴结	没有 ≥1.5 cm 的最长尺寸	减少 ≥50% (较基线值) ^c	增加 ≥50% (较基线值或缓解)	变化处于 -49% 至 +49% 之间
肝脏和脾脏大小 ^d	脾脏大小 <13 cm; 肝脏大小正常	减少 ≥50% (较基线值)	增加 ≥50% (较基线值或缓解)	变化处于 -49% 至 +49% 之间
全身症状	无	任何	任何	任何
外周血淋巴细胞计数	正常	减少 ≥50% (较基线值)	增加 ≥50% (较基线值) ^b	变化处于 -49% 至 +49% 之间
B 组				
血小板计数	≥100,000/μL	≥100,000/μL 或增加 ≥50% (较基线值)	减少 ≥50% (较 CLL 二线治疗基线值)	变化处于 -49% 至 +49% 之间
血红蛋白	≥11 g/dL (未输血且无促红细胞生成素)	≥11 g/dL 或增加 ≥50% (较基线值)	较 CLL 二线治疗基线值减少 ≥2 g/dL	增加 <11.0 g/dL 或 <50% (较基线值), 或减少 <2 g/dL
骨髓	细胞增生正常, 无 CLL 细胞, 无 B 淋巴细胞结节	有 CLL 细胞或 B 淋巴细胞结节, 亦或未行检测	连续活检, CLL 细胞增加 ≥50%	骨髓浸润无变化
未使用生长因子时的中性粒细胞	≥1500/μL	≥1,500/μL 或较基线值升高 >50%		

A 组标准定义了肿瘤负荷。B 组标准中明确了造血系统 (或骨髓) 功能。
完全缓解 (CR): 必须满足所有标准。
部分缓解 (PR): 如果之前异常, 则至少需要改善 A 组 2 项参数及 B 组 1 项参数; 如果治疗前 A 组和 B 组均仅有 1 项参数异常, 则只需要改善 1 项即可。
疾病进展 (PD): 至少必须符合 1 项 A 组标准或 1 项 B 组标准。
疾病稳定 (SD): 必须满足所有标准; 仅全身症状不能确定 PD。

CSLL-E 2/2 上的微小残留病变 (MRD) 评估

CSLL-E 2/2 脚注

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



CLL/SLL 的疗效定义^a

微小残留病变 (MRD) 评估:

- 来自临床试验的证据表明, 治疗结束后外周血中未检出 MRD 是治疗效果的重要预测因素。^{e,f,g}
- 等位基因特异性寡核苷酸聚合酶链反应 (ASO-PCR) 和六色流式细胞术 (MRD 流式) 是两种经过验证的检测方法, 用于检测处于 10^{-4} 到 10^{-5} 水平的 MRD。^{h,i} 基于二代测序 (NGS) 的分析已经显现更高的灵敏度, 因此支持检测处于 10^{-6} 水平的 MRD。^{i,j,k}
- 根据标准化欧洲 CLL 研究计划 (ERIC) 方法或标准化 NGS 方法, 应该使用灵敏度为 10^{-4} 的分析进行 MRD 评估。

^a Hallek M, Cheson B, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018;131:2745-2760.

^b 在淋巴结体积减少、脏器肿大或者血红蛋白/血小板增加时发生的孤立进展性淋巴细胞增多不能认为是进展性病变。

^c 6 个或 6 个以下淋巴结的最长径乘积之和 (在临床试验中经 CT 扫描和体格检查评价, 或在一般临床实践中经体检评价)。

^d 如果 <13 cm, 则认为脾脏大小正常。对于正常肝脏的大小, 目前国际上尚未有确定的一致性意见; 因此, 在临床试验中, 应通过影像学检查和触诊评估肝脏大小, 并根据研究方案中使用的定义进行记录。

^e Al-Sawaf O, Zhang C, Lu T, et al. Minimal residual disease dynamics after venetoclax-obinutuzumab treatment: Extended off-treatment follow-up from the randomized CLL14 study. *J Clin Oncol* 2021;39:4049-4060.

^f Kater AP, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Five-year analysis of murano study demonstrates enduring undetectable minimal residual disease (uMRD) in a subset of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL) patients (Pts) following fixed-duration venetoclax-rituximab (VenR) therapy (Tx) [abstract]. *Blood* 2020;136:19-21.

^g Thompson PA, Peterson CB, Strati P, et al. Serial minimal residual disease (MRD) monitoring during first-line FCR treatment for CLL may direct individualized therapeutic strategies. *Leukemia* 2018;32:2388-2398.

^h Rawstron AC, Kreuzer KA, Soosapilla A, et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project. *Cytometry B Clin Cytom* 2018;94:121-128.

ⁱ Wierda WG, Rawstron A, Cymbalista F, et al. Measurable residual disease in chronic lymphocytic leukemia: expert review and consensus recommendations. *Leukemia* 2021;35:3059-3072.

^j Rawstron AC, Fazi C, Agathangelidis A, et al. A complementary role of multiparameter flow cytometry and high-throughput sequencing for minimal residual disease detection in chronic lymphocytic leukemia: an European Research Initiative on CLL study. *Leukemia* 2016;30:929-936.

^k Logan AC, Gao H, Wang C, et al. High-throughput VDJ sequencing for quantification of minimal residual disease in chronic lymphocytic leukemia and immune reconstitution assessment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:21194-21199.

^l Aw A, Kim HT, Fernandes SM, et al. Minimal residual disease detected by immunoglobulin sequencing predicts CLL relapse more effectively than flow cytometry. *Leuk Lymphoma* 2018;59:1986-1989.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



使用小分子抑制剂的特别注意事项

- 最常见的不良事件 (发生在 $\geq 20\%$ 的患者中)、特别关注的不良事件和药物相互作用总结于下表。
- 完整处方信息, 剂量调整不良反应监测, 请参考包装说明书, 见 <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>。

表 1: 使用不可逆 BTK 抑制剂的特别注意事项 ([CSLL-F 1/3](#))

表 2: 使用 P13K 抑制剂的特别注意事项 ([CSLL-F 2/3](#))

表 3: 使用 BCL-2 抑制剂的特别注意事项 ([CSLL-F 3/3](#))

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines 版本 3.2023

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤

NCCN Guidelines [索引](#)
[目录](#)
[讨论](#)

表 1: 使用不可逆 BTK 抑制剂的特别注意事项^a

	阿卡替尼 ^b	依鲁替尼	泽布替尼
FDA 批准的使用	CLL/SLL	CLL/SLL	CLL/SLL
剂量	100 mg, 口服, 每 12 小时一次	420 mg, 口服, 每天一次	160 mg, 口服, 每天两次, 或者 320 mg, 口服, 每天一次
淋巴细胞增多	开始治疗后, 在大多数患者中会有绝对淋巴细胞计数短暂升高, 这并不意味疾病进展。可在重新开始治疗后复发。	开始治疗后, 在大多数患者中会有绝对淋巴细胞计数短暂升高, 这并不意味疾病进展。可在重新开始治疗后复发。	开始治疗后, 在大多数患者中会有绝对淋巴细胞计数短暂升高, 这并不意味疾病进展。可在重新开始治疗后复发。
最常见不良事件 (AE) (所有级别)	中性粒细胞减少症 (23%); 贫血 (53%); 血小板减少症 (32%); 头痛 (39%); 疲乏 (28%); 肌肉骨骼疼痛 (32%); 淤青 (21%); 皮疹 (25%); 恶心 (22%)	中性粒细胞减少症 (53%); 血小板减少症 (69%); 贫血 (43%); 腹泻 (59%); 恶心 (20%); 肌肉骨骼疼痛 (25%); 疲乏 (33%); 淤青 (51%); 皮疹 (25%)	挫伤 (22%); 中性粒细胞减少症 (17%); 上呼吸道感染 (18%); 腹泻 (18%); 恶心 (16%); 便秘 (15%); 皮疹 (15%)
特别关注的不良事件 (AESI)	高血压 (8.6%, 等级 ≥3 [4.1%]); 心房颤动 (9%, 等级 ≥3 [4.5%]); 出血 ^c (4%, 等级 ≥3 [3%]); 肺炎 (17.7%, 等级 ≥3 [10.5%]); UTI (8.3%, 等级 ≥3 [1.1%]) ^d	高血压 (22.8%, 等级 ≥3 [8.7%]); 心房颤动 (15.6%, 等级 ≥3 [3.4%]); 出血 ^c (8%, 等级 ≥3 [4%]); 肺炎 (16.3%, 等级 ≥3 [8.7%]); UTI (13.5%, 等级 ≥3 [2.3%]) ^d	高血压 (6.4%, 等级 ≥3 [1.8%]); 心房颤动和扑动 (2%, 等级 ≥3 [0.8%]); 出血 ^c (47%, 等级 ≥3 [4.6%]); 肺炎 (8.3%, 等级 ≥3 [4%]) ^e
推荐的抗生素预防	机会性感染风险增加的患者考虑预防 PJP 和水痘带状疱疹病毒 (VZV)。监控真菌感染。	机会性感染风险增加的患者考虑预防 PJP 和 VZV。监控真菌感染。	机会性感染风险增加的患者考虑预防 PJP 和 VZV。监控真菌感染。
肝损伤	严重损伤患者避免使用。	轻度和中度损伤患者要减少剂量; 严重损伤则避免使用。	严重损伤患者减少剂量。
药物间相互作用: CYP3A 抑制剂	避免同时使用强效抑制剂。同时使用中效抑制剂时, 将剂量减少至 100 mg, 每日一次口服。	避免需要长期使用的强效抑制剂。同时使用中效抑制剂时, 将剂量减少至 140 mg。	如果同时使用强效抑制剂, 则将剂量减少至 80 mg, 每日一次; 如果同时使用中效抑制剂, 则将剂量减少至 80 mg, 每日两次。
药物间相互作用: CYP3A 诱导剂	避免同时使用强效诱导剂; 如不可避免, 将剂量增加至 200 mg, 口服, 每 12 小时一次。	避免同时使用强效诱导剂。	避免同时使用中效或强效诱导剂。
药物间相互作用: 其他	对需要抗血小板或抗凝治疗的患者中, 要考虑获益和风险。阿卡替尼片剂可与所有抑酸剂 (例如抗酸剂、H ₂ 受体拮抗剂和质子泵抑制剂) 一起给药, 无需调整剂量。避免与三唑类和氟喹诺酮类药物同时给药, 这可能会增加药物浓度。	考虑需要抗血小板或抗凝治疗的患者的获益-风险; 三唑类和氟喹诺酮类药物会增加药物浓度。	对需要抗血小板或抗凝治疗的患者中, 要考虑获益和风险。

^a 在疾病进展时, 尽快过渡到下一次治疗。无治疗间隔应尽可能短。在使用 BTK 抑制剂时, 与维奈托克重叠使用是安全的。

^b 阿卡替尼片剂将是主要剂型, 阿卡替尼胶囊已于 2022 年 12 月 31 日停止销售。

^c 依鲁替尼在小外科手术前后应暂停 3 天, 大外科手术前后应暂停 7 天。

^d Byrd J, et al. Acalabrutinib versus Ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: Results of the first randomized phase III trial. J Clin Oncol 2021;39:3441-3452.

^e Tam C, et al. Zanubrutinib monotherapy for patients with treatment naive chronic lymphocytic leukemia and 17p deletion. Haematologica 2020;106:2354-2363.

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN Guidelines 版本 3.2023

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤

表 2:使用 P13K 抑制剂的特别注意事项

	度维利塞 (P13Ky & δ)	艾代拉里斯 (P13Kδ)
FDA 批准的使用	至少 2 次既往治疗后复发或难治性 CLL/SLL	由于其他并发症联合利妥昔单抗治疗复发的 CLL 患者,而对于这些患者,单独使用利妥昔单抗被认为是合适的治疗方法。
剂量	25 mg PO BID	150 mg PO BID
淋巴细胞增多	开始治疗后,在大多数患者中会有绝对淋巴细胞计数短暂升高,这并不意味疾病进展。可在重新开始治疗后复发。	开始治疗后,在大多数患者中会有绝对淋巴细胞计数短暂升高,这并不意味疾病进展。可在重新开始治疗后复发。
最常见不良事件 (AE) (所有级别)	中性粒细胞减少症 (34%);血小板减少症 (17%);贫血 (20%);恶心 (24%);腹泻或结肠炎 (50%);皮疹 (31%);疲乏 (29%);发热 (26%);咳嗽 (25%);肌肉骨骼痛 (20%)	腹泻 (55%);疲劳 (34%);恶心 (34%);咳嗽 (45%);肺炎 (30%);发热 (38%);皮疹 (25%)
特别关注的不良事件 (AESI)	严重感染 (31%);腹泻 (50%, 等级 ≥3 [23%]);皮疹 (31%, 等级 ≥3 [9%]);无感染病因的肺炎 (5%, 等级 ≥3 [1%]);肺炎 (21%, 等级 ≥3 [15%])	ALT 增高 (50%, 等级 ≥3 [19%]);AST 增高 (41%, 等级 ≥3 [12%]);腹泻 (47%, 等级 ≥3 [14%]);肺炎 (25%, 等级 ≥3 [16%]);肠道穿孔和严重的皮肤反应
推荐的抗生素预防	在治疗期间提供 PJP 预防,并持续到 CD4+ T 细胞计数 >200 个/ μ L。阿昔洛韦或类似药物常用于预防 VZV 的再激活。建议对有症状的患者进行 CMV 再激活检测时保持警惕。(请参见 CSLL-C)	在治疗期间提供 PJP 预防,对疑似 PJP 感染的患者中断治疗,如果确诊则永久停止治疗。阿昔洛韦或类似药物常用于预防 VZV 的再激活。建议对有症状的患者进行 CMV 再激活检测时保持警惕。(请参见 CSLL-C)
肝脏毒性 - ALT/AST 升高	2 级每周监测;3 级且当 <3 X ULN 时暂停;当 4 级时,停药。	建议规律监测。如果 >5 X ULN, 暂停,并每周继续监测 AST、ALT 和总胆红素直到缓解;减小剂量重新给药。如果 ALT/AST > 20 × ULN, 则停用度维利塞。
药物间相互作用: CYP3A 抑制剂	监测与中效或强效抑制剂同时服用的情况。与强效抑制剂联合使用时,将剂量减少至 15 mg, 每天两次。	避免同时使用强效抑制剂;如果同时使用不可避免,需要关闭监测。
药物间相互作用: CYP3A 诱导剂	避免同时使用强效诱导剂。	避免同时使用强效诱导剂。
药物间相互作用: CYP3A 底物	监测是否与敏感底物合用药物。	避免同时使用敏感性底物剂。
药物间相互作用: 其他	避免同时使用其他引起腹泻的药物。	避免同时使用其他引起腹泻的药物。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



表 3:使用 BCL-2 抑制剂的特别注意事项

维奈托克 (BCL-2)	
FDA 批准的使用	CLL 或 SLL
剂量	5 周缓慢上升至 400 mg, 口服, 每天 ^e
最常见不良事件 (AE)(≥20%)	血细胞减少症 ^f 腹泻、恶心、上呼吸道感染、咳嗽、肌肉骨骼疼痛、疲乏、fatigue, 水肿
特别关注的不良事件 (AESI)	TLS (基于肾功能的风险 [CrCl <80 mL/min] 和肿瘤负担); 请参阅 CSLL-G 了解预防和监测; 伴有感染或发热的中性粒细胞减少症 (4%–6%); 4 级血液学毒性可能需要修改剂量。
推荐的抗生素预防	中性粒细胞减少时可考虑氟喹诺酮类药物预防; 考虑中性粒细胞减少期间的真菌预防。
药物间相互作用:CYP3A 抑制剂	在起始阶段和剂量递增阶段与强效抑制剂同时使用是禁忌的。应考虑替代药物。与中效 CYP3A 或 P-糖蛋白抑制剂同时使用时, 在起始、剂量递增和维持阶段至少减少 50% 的剂量。
药物间相互作用:CYP3A 诱导剂	避免同时使用强效和中效诱导剂。同时使用强效诱导剂可能会降低疗效。
药物间相互作用:其他	如果与华法林一起使用, 应加强 INR 监测。 避免同时使用 P-糖蛋白底物剂; 如不可避免, 每 6 小时分散剂量

^e 在 BTK 抑制剂治疗期间或之后, 对于肿瘤负担较重且担心疾病快速进展的患者, 可以通过密切监测住院患者的肿瘤溶解综合征 (TLS) (参见 [CSLL-G](#)) 来启动和递增剂量 (3 周内 20–400 mg)。对于剂量终止的患者 (在剂量递增期间 >1 周或在剂量递增完成后 >2 周), 重新评估 TLS 的风险, 以确定是否有必要重新启动并减少剂量。

^f 根据标准指南, 考虑使用中性粒细胞生长因子治疗中性粒细胞减少症。持续性中性粒细胞减少症和 CLL 骨髓受累有限的患者可能需要减少剂量。

注:除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



维奈托克:推荐的基于肿瘤负荷的 TLS 预防和监测^a

- 在最终确定预防和监测计划前需考虑患者所有的合并症。
- 对于 CrCl <80 mL/min 且肿瘤负荷中度的患者,考虑治疗导致 TLS 风险很高。

肿瘤负荷 ^b	预防 ^c	血液生化监测 ^{e,f}
低危 所有淋巴结均 <5 cm 以及 淋巴细胞计数绝对值 (ALC) <25 x 10 ⁹ /L	<ul style="list-style-type: none"> • 口服水化 (1.5-2 L) • 别嘌呤醇^d 	门诊 <ul style="list-style-type: none"> • 给药前、首剂 20 mg 和 50 mg 给药后 6 至 8 小时、24 小时 • 后续递增剂量用药前
中危 任何淋巴结 5 cm 至 <10 cm 或 ALC ≥25 x10 ⁹ /L	<ul style="list-style-type: none"> • 口服水化 (1.5-2 L) 并考虑额外静脉水化 • 别嘌呤醇 	门诊 <ul style="list-style-type: none"> • 给药前、首剂 20 mg 和 50 mg 给药后 6 至 8 小时、24 小时 • 后续递增剂量用药前 • CrCl <80 mL/min 的患者第一剂 20 mg 和 50 mg 时考虑住院;住院监测见下述
高危 所有淋巴结均 ≥10 cm 或 ALC ≥25 x 10 ⁹ /L 以及任何淋巴结 ≥ 5 cm	<ul style="list-style-type: none"> • 口服水化 (1.5–2 L) 和静脉水化 (根据耐受情况 150 - 200 mL/h) • 别嘌呤醇或非布索坦 • 如果基线尿酸升高,考虑拉布立酶 	第一剂 20 mg 和 50 mg 时住院 <ul style="list-style-type: none"> • 用药前 4、8、12 和 24 小时 • 后续递增剂量时门诊 • 给药前、6 - 8 小时、24小时

^a 维奈托克处方信息。载于: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/208573s027lbl.pdf.

^b 应通胸部/腹部/骨盆对比剂 CT 扫描评估淋巴结大小。

^c 任何不耐受口服水化的患者应静脉水化给药。

^d 开始维奈托克前 2 至 3 天开始别嘌呤醇或黄嘌呤氧化酶抑制剂。

^e 评估血生化指标(钾、尿酸、磷、钙和肌酐);实时检查。

^f 对于有 TLS 风险的患者,每次后续递增剂量后在第 6–8 和 24 小时监测血生化指标。

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



诊断

基本项目：

- 仅凭 FNA 不宜做出组织学转化的初步诊断。但在某些情况下, 当淋巴结难以切除或切取活检时, 联合空芯针和 FNA 活检并结合适当辅助鉴别诊断方法 (即 IHC、流式细胞术) 也可能足够确诊。
- 如果淋巴结可及, 则进行切除活检。当不易到达淋巴结时, 可以接受空芯针穿刺活检。对 PET 扫描中标准摄取值 (SUV) 最高的病灶进行活检。
- 对所有切片进行血液病理学检查 (至少一个为含肿瘤组织的石蜡块)。如果会诊材料不能确认, 则行骨髓穿刺加活检。
 - ▶ 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL): 不属于增殖中心的融合大 B 细胞团足以诊断 Richter 转化为 DLBCL。^{a,b,c}
 - ▶ 经典霍奇金淋巴瘤 (CHL): 罕见 CHL 转化, 伴表达 CD30、CD15 和 PAX-5 的大 Reed-Sternberg (RS) 细胞但缺乏强的、均一的 CD20 和 CD45 表达 (也缺乏 OCT-2 和 BOB.1 的共表达)。CHL 病例中的背景淋巴细胞为 CD3+ T 细胞, 伴不同程度嗜酸性粒细胞、组织细胞和浆细胞混合。^d

→ [请参见检查 \(HT-2\)](#)

某些情况下有用：

- FISH 检测 +12;del(11q);del(13q);del(17p)
- CpG 受激中期复杂核型
- 分子学分析建立 CLL 和 DLBCL 细胞的克隆相关性^e
- TP53 测序

^a 偶尔可出现 Ki-67 增殖率升高, 不认为这可以诊断转化。

^b CLL 增殖中心可表达 c-MYC 和/或细胞周期蛋白 D1。这不会改变诊断。

^c 首先, CLL 增殖中心扩张或融合 (>20 x 视野或 0.95 mm²) 并且 Ki-67 增殖率 >40% 或 >2.4 个有丝分裂象/增殖中心时, 可以诊断“CLL 伴增殖中心扩张”或“加速期 CLL”。其次, 当血液中幼淋巴细胞增多 (>10% 至 <55%) 时, 可能发生“CLL 伴幼淋巴细胞增多”(CLL/PL) 进展。这些发现均不应被视为转化事件, 而应视为 CLL 进展。B-PLL 应用于诊断与 CLL 无关的原发性白血病。

^d 如果形态学鉴定出 RS 细胞, 但背景细胞仍然是 CLL 的 B 细胞, 则应行 EBV 染色如 EBER。CLL 的 EBV 感染可以产生 RS 样增殖, 但背景细胞仍然是 CLL, 而不是霍奇金淋巴瘤中常见的反应性混合物。这些情况不应被视为 Richter 转化事件。

^e 可对 CLL 和组织学转化组织进行免疫球蛋白基因重排研究以确立克隆关系。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



检查

基本项目：

- 询问病史和体检时应注意带有淋巴结的区域, 包括韦氏环以及肝脾大小
- 体能状态
- B 症状
- CBC 分类
- 血生化全项
- LDH、尿酸
- 全身 PET/CT 扫描或胸部/腹部/骨盆 CT 诊断质量增强
- 通过 EBV 潜伏膜蛋白 1 (LMP1) 或 EB 病毒编码区 (EBER)-ISH 评估 EB 病毒 (EBV)

在选定的情况下有用：

- 单侧骨髓穿刺活检
- 如果需要蒽环类或蒽二酮为基础的方案, 行 MUGA 扫描/超声心动图
- 乙型^f和丙型肝炎检测
- 针对育龄期妇女妊娠试验
- 关于保留生育功能的讨论^g
- 人白细胞抗原 (HLA) 分型

[Richter 转化 \(HT-3\)](#)

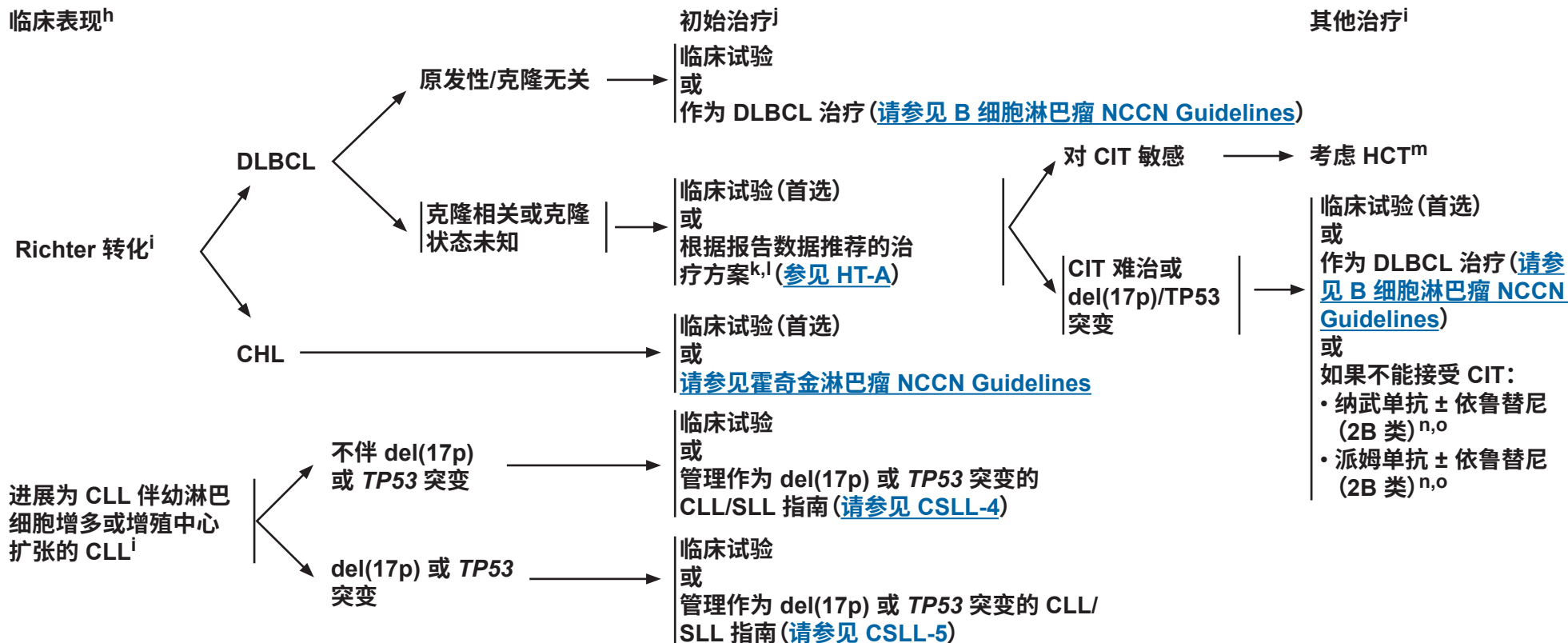
[CLL 进展 \(HT-3\)](#)

^f 要求进行乙型肝炎病毒的检查是因为治疗中 (例如免疫疗法、化学免疫疗法、化疗、靶向疗法) 存在病毒再激活的风险。[请参见治疗和病毒再激活 \(CSLL-C 1/4\)](#)。无风险因素的患者测定 HBsAg 及核心抗体。有风险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应加测 e 抗原。如果呈阳性, 则测定病毒载量并咨询消化科医师。

^g 保留生育功能治疗方案包括: 精子库、低温保存精液、IVF 或低温保存卵巢组织或卵母细胞。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



^h “加速期 CLL”，“CLL 伴增殖中心扩张”和 CLL 伴幼淋巴细胞增多 (CLL/PL) (定义见 [HT-1](#)) 不被视为 Richter 转化, 但疾病更具侵袭性、预后更差 (Gine E, et al. Haematologica 2010;95:1526-1533; Ciccone M, et al. Leukemia 2012;26:499-508; Swerdlow S, et al. 2017 WHO Classification)。尚未确定这些病例的最佳治疗方法。

ⁱ 关于 T 细胞幼淋巴细胞白血病 (T-PLL), 请参见 [T 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines](#)。

^j 请参见 [CLL/SLL 患者的支持治疗 \(CSLL-C\)](#)。

^k 通常使用推荐用于 DLBCL 的治疗方案对 DLBCL 的 Richter 转化 (克隆相关或克隆状态未知) 进行治疗。然而, 这些方案通常缓解较差, 且最佳一线治疗尚未确立。根据已发布的数据, [HT-A](#) 上列出的治疗方案在 NCCN 成员机构中使用。

^l 对于经静脉通路接受至少一剂全剂量利妥昔单抗的患者, 可采用利妥昔单抗和人透明质酸酶皮下注射方案。FDA 批准的生物仿制药是利妥昔单抗的合适替代品。

^m Cwynarski K, et al. J Clin Oncol 2012;30:2211-2217.

ⁿ 请参见 [使用小分子抑制剂的特别注意事项 \(CSLL-F\)](#)。

^o 专家组承认, 化疗难治性 Richter 转化患者或 del(17p)/TP53 突变患者使用这些方案的数据很少; 但是, 鉴于这一患者人群可用的选择有限, 可考虑使用这些方案。其他数据即将发布。参见 [HT-A](#) 以供参考。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



推荐治疗方案

RICHTER 转化的 DLBCL (克隆相关或克隆状态未知)

- 剂量调整的 EPOCH-R (依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星、利妥昔单抗)
- HyperCVAD (环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米松) 与大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替使用 + 利妥昔单抗
- OFAR (奥沙利铂、氟达拉滨、阿糖胞苷、利妥昔单抗)
- RCHOP (利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、强的松)

[参考文献 \(HT-A 2/2\)](#)

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



推荐治疗方案

Richter 转化到 DLBCL (克隆相关或克隆状态未知)

剂量调整的 EPOCH-R

Rogers KA, Huang Y, Ruppert A, et al. A single-institution retrospective cohort study of first-line R-EPOCH chemoimmunotherapy for Richter syndrome demonstrating complex chronic lymphocytic leukaemia karyotype as an adverse prognostic factor. Br J Haematol 2018;180:259-266.

HyperCVAD + 利妥昔单抗

Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Cortes J, et al. Fractionated cyclophosphamide, vincristine, liposomal daunorubicin, and dexamethasone plus rituximab and granulocyte-macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) alternating with methotrexate and cytarabine plus rituximab and GM-CSF in patients with Richter syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. Cancer 2003;97:1711-1720.

Tsimberidou AM, O'Brien S, Khouri I, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with Richter's syndrome treated with chemotherapy or chemoimmunotherapy with or without stem-cell transplantation. J Clin Oncol 2006;24:2343-2351.

OFAR.

Tsimberidou AM, Wierda WG, Wen S, et al. Phase I-II clinical trial of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab therapy in aggressive relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia or Richter syndrome. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2013;13:568-574.

RCHOP

Tsimberidou AM, O'Brien S, Khouri I, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with Richter's syndrome treated with chemotherapy or chemoimmunotherapy with or without stem-cell transplantation. J Clin Oncol 2006;24:2343-2351.

纳武单抗

Jain N, Ferrajoli A, Basu S, et al. A Phase II trial of nivolumab combined with ibrutinib for patients with Richter transformation [abstract]. Blood 2018;132:Abstract 296.

Younes A, Brody J, Carpio C, et al. Safety and activity of ibrutinib in combination with nivolumab in patients with relapsed non-Hodgkin lymphoma or chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1/2a study. Lancet Haematol 2019;6:e67-e78.

帕博利珠单抗

Armand P, Murawski N, Molin D, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Richter syndrome. Br J Haematol 2020;190:e117-e120.

Ding W, LaPlant BR, Call TG, et al. Pembrolizumab in patients with CLL and Richter transformation or with relapsed CLL. Blood 2017;129:3419-3427.

Rogers KA, Huang Y, Dotson E, et al. Use of PD-1 (PDCD1) inhibitors for the treatment of Richter syndrome: experience at a single academic centre. Br J Haematol 2019;185:363-366.

Richter 转化的霍奇金淋巴瘤

Stephens D, Boucher K, Kander E, et al. Hodgkin lymphoma arising in patients with chronic lymphocytic leukemia: outcomes from a large multi-center collaboration. Haematologica 2021;106:2845-2852.

Parikh SA, Habermann TM, Chaffee KG, et al. Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia: Incidence, outcomes, and comparison to de novo Hodgkin lymphoma. Am J Hematol 2015;90:334-338.

注:除非另有说明,所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines 版本 3.2023

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤

[NCCN Guidelines](#) [索引](#)
[目录](#)
[讨论](#)

		缩略语			
AE	不良事件	G6PD	葡萄糖-6-磷酸脱氢酶	NGS	二代基因测序
AESI	特别关注的不良事件	GVHD	移植物抗宿主病		
AIHA	自身免疫性溶血性贫血			PCV	肺炎球菌结合疫苗
ALC	绝对淋巴细胞计数	HBcAb	乙肝核心抗体	(PCV7、 PCV13 和 PCV20)	
ALT	丙氨酸氨基转移酶	HBsAg	乙肝表面抗原		
ANC	绝对中性粒细胞计数	HBV	乙肝病毒	PET	正电子发射断层扫描
ASO-PCR	等位基因特异性寡核苷酸聚合酶链反应	HCT	造血干细胞移植	PFS	无进展生存期
AST	天门冬氨酸氨基转移酶	HCV	丙肝病毒	PI3K	磷脂酰肌醇 3 激酶
		HDMP	大剂量甲基强的松龙	PJP	耶氏肺孢子菌肺炎
B-PLL	B 细胞幼淋巴细胞白血病	IGHV	免疫球蛋白重链可变区基因	PPSV23	肺炎球菌多糖疫苗
BTKi	BTK 抑制剂	IHC	免疫组化		
		ITP	免疫性血小板减少性紫癜	RS	Reed-Sternberg
CBC	全血细胞计数	IVF	体外受精	RT	放射疗法
CHL	经典霍奇金淋巴瘤	IVIG	静脉免疫球蛋白	qPCR	定量 RT-PCR
CIT	化学免疫疗法			RT-PCR	逆转录聚合酶链反应
CLL/SLL	慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤	JC	John Cunningham		
CMV	巨细胞病毒				
CK	复杂核型	LDH	乳酸脱氢酶	TLS	肿瘤溶解综合征
CrCl	肌酐清除率				
CT	计算机断层扫描	mAb	单克隆抗体	ULN	正常值上限
		MBL	单克隆 B 淋巴细胞增多症	UTI	尿路感染
DAA	直接作用抗病毒	MCL	套细胞淋巴瘤		
DLBCL	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	MenACWY (MenACWY-D 和 MenACWY- CRM)	脑膜炎球菌结合疫苗	VZV	水痘带状疱疹病毒
EBV	EB 病毒				
		MRD	微小残留病变		
FISH	荧光原位杂交	MUGA	多门采集		
FNA	细针穿刺				



NCCN 证据和共识分类	
1 类	基于高水平证据, NCCN 一致认为此项治疗合理。
2A 类	基于较低水平证据, NCCN 一致认为此项治疗合理。
2B 类	基于较低水平证据, NCCN 基本认为此项治疗合理。
3 类	基于任何水平证据, NCCN 对此项治疗是否合理存在重大分歧。

除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。

NCCN 优先使用分类	
首选干预方法	若合适、可负担, 则基于疗效、安全性和证据更优的干预方法。
推荐的其他干预方法	其他干预方法可能疗效较低、毒性更多, 或依据的数据不太成熟; 或者具有相似疗效, 但费用明显较高。
某些情况下有用	其他干预方法可能会用于选定的患者人群 (根据推荐类型定义)。

所有建议均视为合理。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



讨论

本讨论对应慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines。最近一次更新日期：2022 年 6 月 3 日

概述	MS-2
文献检索标准和指南更新方法	MS-2
分期	MS-2
预后因素	MS-2
缓解标准	MS-5
微小残留病变	MS-6
生物仿制药	MS-7
诊断	MS-8
检查	MS-9
局灶性 SLL（卢加诺 I 期）	MS-9
SLL（卢加诺 II–IV 期）或 CLL（Rai 0–IV 期）	MS-9
功能状态和合并症的评估	MS-10
一线治疗	MS-10
二线及后续治疗	MS-15
使用小分子抑制剂的特别注意事项	MS-17
异基因造血干细胞移植	MS-18
组织学转化与进展	MS-19
支持治疗	MS-21
总结	MS-24
参考文献	MS-29



概述

慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 和小淋巴细胞淋巴瘤 (SLL) 的特征为白血病细胞在外周血、骨髓及淋巴组织中逐渐增殖累积。在形态学上, 这些白血病细胞外观似小型、成熟淋巴细胞, 有时可能与较大或非典型细胞或者幼淋巴细胞混合。CLL 仍旧是西方国家最常见的成人白血病类型。2022 年, 美国预计将有 20,160 人确诊患上 CLL, 并将有 4410 人死于该病。¹

慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 和小淋巴细胞淋巴瘤 (SLL) 是同一种疾病的不同表现, 治疗在很大程度上也相同。² 主要区别在于, 如果除骨髓和淋巴组织外, 血液中也发现大量异常淋巴细胞, 则诊断为 CLL; 如果病变主要在淋巴结、骨髓以及其他淋巴组织, 并且血液中很少有 (如有) 异常淋巴细胞, 则诊断为 SLL。

文献检索标准和指南更新方法

在更新此版本 CLL/SLL NCCN Guidelines® 之前, 对 PubMed 数据库进行了电子检索, 以获取上一版指南更新以来在慢性淋巴细胞白血病和小淋巴细胞淋巴瘤方面发表的关键文献, 搜索使用下面的术语: chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma、Richter syndrome 和 histologic transformation。之所以选择 PubMed 数据库, 是因为它一直都是应用最广泛的医学文献资源, 也是索引同行评审的生物医学文献。³

通过选择以英文发表的人体研究缩小检索结果范围。结果被限制为以下文章类型: 临床试验, II 期; 临床试验, III 期; 临床试验, IV 期; 指南; 随机对照试验; 荟萃分析; 系统性回顾; 以及验证研究。

关键 PubMed 文章, 以及视作与本指南相关的其他来源的文章 (在指南更新期间专家组有所讨论), 其数据均已纳入本版本的“讨论”章节。对于缺乏高水平证据的内容, 其推荐基于专家组对低水平证据和专家意见的审核。

有关 NCCN Guidelines 编写和更新的全部详情, 请浏览

www.NCCN.org。

分期

无论是在常规临床实践中, 还是在临床试验环境下, Rai 和 Binet 系统都是目前广泛用于评估 CLL 患者的两种分期系统。^{4,5} 这两种分期系统均依据体检结果 (即淋巴结受累、脾和/或肝增大存在与否) 和血液参数 (贫血或血小板减少症存在与否) 来评估肿瘤负荷程度。

改良的 Rai 分期系统按照危险度级别将患者分为三个组: 低危疾病 (Rai 0 期)、中危疾病 (Rai I - II 期) 和高危疾病 (Rai III - IV 期), 这三个组的中位生存期分别为 150 个月、71-101 个月和 19 个月。⁴

Binet 分期系统基于受累区域的数目及血红蛋白和血小板的水平, 将患者分为三个预后组, 和 Rai 分期系统相似, 与临床预后也有良好的相关性。⁵

安阿伯分期系统的卢加诺修订版适用于 SLL 患者。⁶

预后因素

免疫球蛋白重链可变区 (IGHV) 基因突变

IGHV 突变状态是生存结局的重要预测因素。与突变 IGHV 相比, 无论是疾病的哪个阶段, 非突变 IGHV (与生殖细胞基因序列的同源性 $\geq 98\%$) 均与预后不良和生存期显著减低相关联。^{7,8} 此外, VH3-21 基因取用, 无论 IGHV 突变状态 (通过与生殖细胞基因序列同源性的百分比确定) 如何, 预后均不佳。⁹ 已证明即使将高风险基因异常列入多变量回归模型, 非突变 IGHV 或 VH3-21 基因取用仍是无治疗间期和/或生存期更短的独立预测因素。¹⁰⁻¹³

对于接受 FCR（氟达拉滨、环磷酰胺和利妥昔单抗）治疗的患者，IGHV 突变状态是高缓解率和总生存率 (OS) 改善的预测因素。¹⁴⁻¹⁶ 在 CLL8 试验（对 FCR 与 FC [氟达拉滨/环磷酰胺] 作为一线治疗进行了比较）中，在 IGHV 突变 CLL 患者亚组中，FCR 与显著较长的无进展-生存期（PFS；未达到中位值，对比 FC 为 42 个月； $P < 0.001$ ）和 OS（5 年 OS 率为 86%，对比 FC 为 80%）相关。¹⁴ 所有细胞遗传学亚组中都发现了这一生存获益，包括 del(11q)，但 del(17p) 和正常核型患者除外。但是，IGHV 突变状态对该试验的总缓解率 (ORR) 无影响。在一项涉及 300 例初治 CLL 患者的 II 期研究中，在 IGHV 突变的患者中，51% 达到微小残留病变 (MRD) 阴性，13 年时 PFS 率为 80%。¹⁵ 在一项多变量分析中，进行常规核型分析的非突变 IGHV 和 del(17p) 与不利的 PFS 显著相关。突变 IGHV 患者的长期 PFS 尤其值得注意，有 10 年以上其 PFS 曲线呈平稳走势。在评估 FCR 对比苯达莫司汀/利妥昔单抗 (BR) 作为不伴有 del(17p) 突变的 CLL 一线治疗的 CLL10 研究中，FCR 在小于 65 岁健康状况良好患者和 IGHV 突变患者中造成了显著的 PFS 获益。¹⁶ 在 IGHV 突变患者中，FCR 未达到中位 PFS，相比之下，BR 为 55 个月 ($P = 0.089$)。

细胞遗传学异常

荧光原位杂交技术 (FISH) 检测发现，80% 以上的 CLL 初治患者存在细胞遗传学异常。诊断时最常见的异常为 Del(13q) (55%)、del(11q) (18%)、12 号染色体三体 (16%)、del(17p) (7%) 和 del(6q) (7%)。¹⁷

Del(13q) 作为单独的异常预后较好，并且中位生存期最长（133 个月）。Del(11q) 经常与广泛淋巴结病变、疾病进展和中位生存期较短（79 个月）相关。¹⁷ 基于氟达拉滨的化学免疫治疗方案加烷化剂可有助于克服初治 CLL 患者 del(11q) 的不利预后意义。^{13,18} Del(17p) 反映 TP53 基因缺失，通常与残留 TP53 等位基因中的突变有关，无治疗间期短，中位生存期短（32 个月）且对化疗反应差。¹⁷ 无 del(17p) 时亦可发现 TP53 异常，并且

发现 TP53 突变是生存率差和含氟达拉滨或苯达莫司汀方案耐药的预测因素，与 17p 染色体状态无关。¹⁹⁻²³

Del(17p) 更常见于既往经治 CLL 患者，表明在治疗期间可能发生伴 del(17p) CLL 克隆细胞的出现和蔓延。²⁴ del(17p) 的预后意义可能依赖于存在该异常的恶性肿瘤细胞比例，当 del(17p) 的细胞百分比比较低时，预后较为有利。^{13,25,26}

在 CLL4 试验（对苯丁酸氮芥方案、氟达拉滨方案以及 FC 方案作为一线治疗进行了比较）中，发现对于一线治疗而言，TP53 缺失是预后不良的最强预测因素。¹³ 此外，del(11q) 和治疗分组为 PFS 的独立预测因素，年龄是 OS 的独立预测因素。在 CALGB 9712 研究（对氟达拉滨同步或序贯联用利妥昔单抗治疗作为一线治疗进行了比较）的长期随访中，发现 del(17p) 或 del(11q) 是生存期较短的独立预测因素。²⁷

细胞表面标志物

在通过流式细胞术、免疫组化法或甲基化检测到的细胞表面标志物（CD38、CD49d 和 ZAP-70）中，CD49d ($\geq 30\%$) 是 OS 和不治疗生存期的最强预测因素。²⁸⁻³² CD38 表达 ($\geq 30\%$)^{7,11,13,33-35} 和/或 ZAP-70 ($\geq 20\%$) 与 PFS 和 OS 结果较短相关。³⁶⁻⁴¹ 此外，有人认为，对于临床预后而言，与 IGHV 突变状态或 CD38 相比，ZAP-70 阳性可能是更强的预测因素。³⁹⁻⁴¹ 有报告显示，ZAP-70 甲基化（与 ZAP-70 表达和 IGHV 突变状态密切相关）也是对 CLL 患者很有用的预后检测方法，但在临床上并不常用。⁴²⁻⁴⁴

β2-微球蛋白

β2-微球蛋白仅需要通过血液样本的标准实验室检测方法，就能够很快进行检测，并且对于接受一线化学免疫疗法的患者，已证实对于无治疗间期、治疗反应和 OS 而言，血清 β2-微球蛋白水平升高是强有力且独立的预后性指标。^{45,46} 然而，它以一种与 CLL 疾病无关的方式受肾功能不全的影响。

预后模型

已经开发了几种整合数个传统和新型预后标志物的预后模型用于危险度分层。⁴⁷⁻⁵²

使用年龄、β2-微球蛋白、淋巴细胞计数绝对值、性别、Rai 分期和受累淋巴结数量开发了预后诺模图和更简化的预后指数，以便将未治疗的 CLL 患者分为三个不同的风险组（低危、中危和高危）。⁴⁷ 据估计，这三个危险度分组的中位生存期分别是未达到、10 年和 5 年。低危、中危、高危组 5 年生存率分别为 97%、80% 和 55%；10 年生存率分别为 80%、52% 和 26%。⁴⁷ 一些研究已经独立证实该预后指数能够估计 CLL 初治患者的生存概率和首发症状至首次接受治疗时间（time-to-first treatment, TTFT），包括疾病早期（Rai 分期 0）患者。^{48,49}

在另一个预后模型中，颈部淋巴结体积增大、三个淋巴结部位受累、del(17p) 或 del(11q)、IGHV 未突变及血清 LDH 水平升高等确定是首发症状至首次接受治疗时间更短的独立预测因素。⁵⁰ 此模型有助于确定初诊患者中疾病进展危险度高、可能需要早期干预的患者。

综合 CLL 评分系统 (ICSS) 基于 FISH 检测到的细胞遗传学异常、IGHV 突变状态和 CD38 表达，将患者分为三个危险度分组（低危、中危、高危）。⁵¹ CLL 国际预后指数 (CLL-IPI) 基于 TP53 和 IGHV 突变状态、血清 β2-微球蛋白浓度、临床分期和年龄，将患者分为四个危险度分组（低危、中危、高危、极高危）。⁵² 这些风险组的 5 年 OS 率显著不同（分别

为 93%、79%、63% 和 23%）。CLL-IPI 已经在独立的初诊 CLL 患者队列中得到验证，并且也可用于预测接受一线化学免疫疗法患者的首发症状至首次接受治疗时间 (time-to-first treatment) 和进展风险。⁵³（根据一个含有 4,933 例患者的国际队列中的个体患者数据）提出了早期 CLL 国际预后评分 (IPS-E)，用于预测早期 CLL 患者需要治疗的可能性。⁵⁴ IPS-E 评分将早期 CLL 患者分为 3 个首发症状至首次接受治疗时间 (TTFT) 具有显著差异的风险组。IPS-E 高风险患者在观察 1 年和 5 年后需要治疗的累积风险分别为 14% 和 61%，中风险患者为 2% 和 28%，低-风险患者为 <0.1% 和 8%。需要在前瞻性临床试验中对这些结果进行证实。

在大约 4% 至 15% 的 CLL 初诊患者中观察到具有预后意义的复发性 NOTCH1、SF3B1 和 BIRC3 基因突变现象，在氟达拉滨难治性 CLL 患者中发生率则更高 (15%-25%)。⁵⁵⁻⁶⁰ 有人提出使用基于 NOTCH1、SF3B1 和 BIRC3 突变以及 FISH 所检测细胞遗传学异常的综合预后模型，将患者分为四个不同的预后亚组：高危（TP53 和/或 BIRC3 异常）；中危 [NOTCH1 和/或 SF3B1 突变和/或 del(11q)]；低危（12 号染色体三体，以及所有遗传病变检测结果均为野生-型）和极低危 [仅 del(13q)]。⁶¹ 四个亚组的 10 年生存率分别为 29%、37%、57% 和 69%。

已确定一线治疗 2 年内出现疾病早期进展 (POD) 是 CLL 患者临床预后较差的预后因素。⁶² 在对 829 例患者的分析中，一线治疗后早期 POD 与预后不良的细胞遗传学特征 [del(11q) 或 del(17p)] 和一线治疗 ORR 较差相关。早期 POD 患者的 ORR 为 53%，而晚期 POD 和无 POD 患者的 ORR 分别为 80% 和 84%。早期 POD 也与所有患者及接受化学免疫疗法（FCR 或 BR； $P < 0.05$ ）患者的 OS 较差相关。



总而言之，来自以上研究的数据表明，上述预后标志物的预后意义可能因患者人群、治疗方案和所评估的临床结局而异。不仅如此，在以化疗或化学免疫疗法为主的时代，还针对传统以及新型预后标志物进行了生存率估计。新型小分子抑制剂疗法显著改善了患者（包括高危疾病患者）的生存率。在多数此类研究中，随访期较短，并且这些标志物在接受更新型靶向治疗的患者中的预后意义尚不明确。

最近已开发了两种用于预测使用靶向疗法治疗的患者结局的预后模型。^{63,64} 第一种预后模型根据 *TP53* 畸变、既往治疗、 β 2-微球蛋白 (≥ 5 mg/L) 和 LDH >250 U/L 将接受依鲁替尼治疗的患者分为三个风险组（高风险 [3 - 4 分]、中风险 [2 分] 和低风险 [0 分]）。⁶³ 高、中、低风险组的 3 年 PFS 率分别为 47%、74% 和 87% ($P < 0.0001$)。对应的 3 年 OS 率分别为 63%、83% 和 93% ($P < 0.0001$)。该模型在未经治和复发性/难治性 CLL 患者的分层中仍然具有显著性。第二种预后模型用于鉴别可用靶向疗法（依鲁替尼、艾代拉里斯和维奈托克）未能达成较好结果的既往经治 CLL 高危患者。⁶⁴ 该预后模型采用血清 β 2-微球蛋白 (≥ 5 mg/dL)、LDH 升高、血红蛋白（女性 <110 g/L，男性 <120 g/L）和至最后一次治疗开始时间（ <24 个月）将患者分为三个风险组（低风险 [0 - 1 分]、中风险 [2 - 3 分] 和高风险 [4 分]）。

复杂核型

在接受含依鲁替尼方案治疗的 CLL 患者中，与 *del*(17p) 或 *TP53* 突变相比，复杂核型（CK；在 CLL 细胞 CpG-受激核型上超过一个细胞存在 ≥ 3 个不相关的染色体异常）是临床预后较差的更有力的预测因素。⁶⁵⁻⁶⁸ 一项多变量分析显示，在接受含依鲁替尼方案治疗的复发性或难治性 CLL 患者中，仅 CK 与无事件生存率 (EFS; $P = 0.006$) 较差显著相关，而 CK ($P = 0.008$) 和氟达拉滨难治性 CLL ($P = 0.005$) 与 OS 较差独立相关。⁶⁵ 在对四项连续临床试验中接受依鲁替尼治疗的 308 例患者进行的另一项多变量分析中，基线 CK、*del*(17p) 和年龄小于 65 岁均与 CLL 进展风险独

立相关。⁶⁹ 年龄 65 岁及以上、不伴有 CK 或 *del*(17p) 的患者，其 4 年时 CLL 进展的估计累积发生率为 2%，而伴 CK 和 *del*(17p) 且小于 65 岁的患者为 44%。近期针对多于 5,000 例具有可用细胞遗传学数据的患者进行的一项回顾性分析表明，CK 与临床表现变化有关。⁶⁸ 高 CK (≥ 5 个不相关的染色体异常) 成为不良预后因素，与临床分期、*IGHV* 突变状态和 *TP53* 畸变 [*del*(17p) 和/或 *TP53* 突变] 无关，而低 CK (三个不相关的染色体异常) 和中度 CK (四个不相关的染色体异常) 仅在同时存在 *TP53* 畸变时才具有临床相关性。

缓解标准

缓解标准由国际慢性淋巴细胞白血病研讨会 (iwCLL) 制定，并于 CSLL-E 列出。在临床实践中，疗效评估涉及体检和血液参数的评估。iwCLL 指南为适用于日常临床实践背景或临床试验的评价和疗效评估提供了进一步建议。⁷⁰

来那度胺等免疫调节药物治疗可导致燃瘤反应，其特征是疼痛性淋巴结肿大、淋巴细胞增多、皮疹和骨痛。燃瘤反应与接受来那度胺治疗的 CLL 患者的临床缓解相关。⁷¹

B- 细胞受体 (BCR) 信号通路抑制剂 (BCRi) 治疗和 Bruton 酪氨酸激酶抑制剂 (BTKi；依鲁替尼和阿卡替尼) 和磷脂酰肌醇 3-激酶抑制剂

(PI3Ki；艾代拉里斯和度维利塞) 会使得淋巴细胞早期动员进入血液，导致大多数患者出现短暂性淋巴细胞增多，这并不意味着疾病进展。有报告显示，依鲁替尼治疗后长期淋巴细胞增多代表静止期克隆病 (quiescent clone) 具有持久性，淋巴细胞增多减缓或不完全消退似乎并不影响以 PFS 衡量的结果。⁷²

结合这些发现，对 iwCLL 缓解标准进行了修订，以更精确预测接受免疫调节药物和 BCRi 治疗之 CLL 患者的预后。⁷³对于接受 BTKi（依鲁替尼或阿卡替尼）或 PI3Ki（艾代拉里斯或度维利塞）治疗的患者，修订版 iwCLL 缓解标准将一个新的缓解类别“部分缓解 (PR) 伴淋巴细胞增多 (PR-L)”考虑在内，包括了达到临床缓解（淋巴结和脾肿大缩小）伴持久性淋巴细胞增多（无其他疾病进展指征）类别。在淋巴结体积减少、脏器肿大或者血红蛋白/血小板增加时发生的孤立进展性淋巴细胞增多不能认为是疾病进展。

微小残留病变

可测量残留病变（MRD；通常称为微小残留病变）的评估已成为 CLL 患者疾病负担的高度敏感指标，可为将 MRD 评估整合为临床试验中疗效评估的一部分提供支撑。可以使用血液或骨髓进行 MRD 检测。据报道，一种基于商业化二代 DNA 测序 (NGS) 的检测方法灵敏度更高，可以检测 10^{-6} 水平的 MRD，同时也是美国目前唯一获得 FDA 批准的检测方法。⁷⁴⁻⁷⁷基于 NGS 的检测需要收集预处理样本。有更多来自临床试验的支持数据表明，多色 (≥ 4) 流式细胞术 (MRD 流式) 和等位基因特异性寡核苷酸 IGHV 实时定量聚合酶链反应 (ASO IGH RQ-PCR) 这两种方法可用于检测 10^{-4} 至 10^{-5} 水平的 MRD。MRD 流式可用性广，在 $<10^{-4}$ 水平下进行检测可靠性强，因而成为了使用最广泛的方法。^{75,78} ASO IGH RQ-PCR 可检测 MRD ($<10^{-5}$ 水平)；但是，由于价格昂贵且劳动密集度变大，因此使用较少。⁷⁹关于 MRD 测定方法、检测要求和组织选择（血液还是骨髓）以及 MRD 在临床实践与临床试验中的使用，曾发布了共识建议。^{80,81}

数项随机临床试验表明，在化学免疫疗法^{82,83}或基于维奈托克与 CD20 单克隆抗体 (mAb)⁸⁴⁻⁸⁸或依鲁替尼⁸⁹⁻⁹¹联合用药方案治疗结束 (EOT) 时无法检测到的 MRD (uMRD；血液或骨髓中可检测到的白血病细胞数 $<10^{-4}$ 个) 是新诊断和复发性/难治性 CLL 患者生存率提高的独立预测因素。这些试验都没有研究使用 MRD 指导治疗的情况。

在德国 CLL 研究组 (GCLLSG) 进行的两项随机 III 期研究 (CLL8 和 CLL10) 的合并分析中，在一项多变量分析中，化学免疫疗法结束时的 MRD 状态与生存率较好有关。⁸²在达到完全缓解 (CR) 和 PR 的患者中，与 MRD 阳性 CR 和 MRD 阳性 PR（分别为 35 个月和 21 个月）患者相比，MRD 阴性 CR 和 MRD 阴性 PR（分别为 61 个月和 54 个月）的患者 PFS 更长。⁸²作为唯一的异常，MRD 阴性患者中治疗后持续性脾肿大对 PFS 无负面影响。在一项对 289 例 CLL 患者的前瞻性研究中，行 FCR 一线化学免疫疗法结束时 uMRD 与 PFS 较长相关。⁸³uMRD 的患者没有达到中位 PFS，而检出 MRD ($P<0.001$) 的患者中位 PFS 为 38 个月。FCR 三个疗程后 MRD 水平 ($\leq 1\%$ 比 $>1\%$) 预测治疗结束 (EOT) 后达到 uMRD 状态的可能性更大 (64% 比 9%， $P<0.001$)。FCR 三个疗程后，MRD $\leq 1\%$ 的患者较 MRD $>1\%$ 的患者 PFS 显著延长 (中位数为 73 个月比 41 个月， $P<0.001$)，但 MRD $<0.01\%$ 与 0.01%-1% 的患者 PFS 相似。

在 CLL14 研究中，在 EOT 后 3 个月的随访中，与苯丁酸氮芥 + 奥比妥珠单抗相比，维奈托克 + 奥比妥珠单抗的血液中 uMRD 率显著更高 (74% 比 34%； $P<0.0001$ ；维奈托克 + 奥比妥珠单抗组 40% 的患者的 uMRD 水平为 10^{-6} ，而苯丁酸氮芥 + 奥比妥珠单抗组的为 7%)，并且 EOT 时的 uMRD 状态也与两个治疗组的生存率改善相关⁸⁴。接受维奈托克 + 奥比妥珠单抗治疗的 uMRD 患者 (MRD 水平 $\leq 10^{-4}$) 的 3 年 OS 率为 92%，可检出 MRD (MRD 水平 $>10^{-2}$) 的患者的 3 年 OS 率为 73%。

在 MURANO 研究中，维奈托克 + 利妥昔单抗 (VenR) EOT 时的 uMRD 率为 62%，而 BR 在 EOT 后为 13%，VenR 在研究期间任何时间 uMRD 作为最佳 MRD 缓解的比例也较高 (83% 比 23%)。⁸⁵MURANO 研究的 5 年随访数据也表明 VenR 在 EOT 时 uMRD 与 OS 改善相关。⁸⁶EOT 时无疾病进展的 uMRD 患者的估计 3 年生存率为 95%，而 EOT 时 MRD 患者为 85%。在 EOT 时达到 uMRD 后，未突变的 IGHV、del(17p) 和基因组

复杂性（≥3 拷贝数变异）与更高的可检测到的 MRD 转化率和随后的疾病进展相关。在接受 VenR 治疗的患者中，既存的突变 *TP53*、*NOTCH1* 和 *BIRC3* 与较低的 uMRD 初始达到率相关。^{86,87}

来自 II 期随机 CAPTIVATE 研究的 MRD 队列的结果显示，使用依鲁替尼 + 维奈托克（依鲁替尼导入 3 个周期，然后依鲁替尼 + 维奈托克导入 12 个周期；164 名患者）的固定疗程一线治疗导致血液和骨髓中的 uMRD 率较高，二者分别为 75% 和 68%。⁸⁹ 在包括 *del(17p)/TP53* 突变和未突变 *IGHV* 在内的所有风险组的患者中都观察到 uMRD 率较高。在随机接受安慰剂或依鲁替尼治疗的 86 名确诊有 uMRD 患者中，两个治疗组的 36 个月 PFS 率估计值没有显著差异（安慰剂组为 95%，依鲁替尼组为 100%）。⁹⁰ 在随机接受依鲁替尼 + 维奈托克或依鲁替尼的 63 名未确诊有 uMRD 的患者中，依鲁替尼 + 维奈托克的随机化后 uMRD 率（血液中 69%；骨髓中 66%）高于依鲁替尼（血液中 48%；骨髓中 42%）。⁹⁰ 两个治疗组患者的 36 个月 PFS 率估计值为 97%。⁹⁰

在 III 期随机 GLOW 研究中（评估固定疗程的依鲁替尼 + 维奈托克与 苯丁酸氮芥 + 奥比妥珠单抗作为老年或健康状况不佳的患者 CLL 的一线治疗），骨髓（52% 比 17%； $P < 0.0001$ ）和血液（55% 比 39%； $P = 0.0259$ ）中依鲁替尼 + 维奈托克的 uMRD (10^{-4}) 率均显著更高。⁹¹ *IGHV* 未突变患者的骨髓中依鲁替尼 + 维奈托克的 uMRD (10^{-4}) 同样较高（58%），而 *IGHV* 突变患者为 44%。依鲁替尼 + 维奈托克组患者在 EOT 时的 12 个月 PFS 率大于 90%（无论 MRD 状态如何）。相比之下，血液中可检测到的 MRD 与接受苯丁酸氮芥 + 奥比妥珠单抗治疗的患者的早期复发有关。

这些发现结果证实，使用基于维奈托克的联合方案时的 EOT 后的 uMRD 状态是 PFS 的预测标志物。MRD 评估在临床实践中可能有助于深入了解固定疗程治疗后的预期 PFS 持续时间，但目前无法可靠地就疗程或接受靶向治疗的患者的治疗决策提供建议。

生物仿制药

生物仿制药是一种生物制剂，与 FDA 批准的参比生物制剂 (reference biological product) 高度相似，不同之处在于临床无效成分的微小差异，就安全性、纯度或效价强度而言，无临床意义区别。⁹²

在适当的患者人群中开展药物代谢动力学（给药量）和药效动力学（药物反应）研究，对于证明生物仿制药的效力和安全性必不可少。⁹³ 生物仿制药仅需要进行一项临床试验，用以证明其在最敏感的适应症方面，与参比生物制剂具有同等的安全性和效力。如果药物作用机制（药物代谢动力学和药效动力学）相似，生物仿制药可获批准用于参比生物制剂适用的所有相同适应症，并可以替代后者。⁹³

在生物仿制药研发中，基本概念是将一个适应症的临床和安全性数据外推至其他批准的适应症，由于生物仿制药的价格通常比其参比制剂更为低廉，因此有可能在肿瘤治疗方面大幅节省费用。只有在针对适应症的药物作用机制与关键性试验中所研究机制相同的情况下，才应考虑外推法。

只有在生物仿制药的可互换性得到批准后，才可以在没有医务人员干预的情况下，相互替换生物仿制药和参比制剂，原因在于，此类替换不会导致较高毒性或削弱药效。⁹² 但是，如果生物仿制药的可互换性未得到批准，则不建议相互替换生物仿制药和参比制剂。



指南建议使用 FDA 批准的生物仿制药作为利妥昔单抗的合适替代品。此等批准是基于对以下证据的审查：广泛的结构和功能表征、动物研究数据、人体药物代谢动力学数据、临床免疫原性数据，以及能够证明这些药物作为利妥昔单抗生物仿制药具有同等安全性和效力的其他临床数据。这些生物仿制药尚未批准用作可互换药 (interchangeable biological product)。因此，在单个疗程中，患者应该在整個疗程中始终使用与初始治疗相同的药品。

诊断

CLL 的确诊标准是每微升外周血中至少含 $5 \times 10^9/L$ 单克隆 B-淋巴细胞，B 细胞的克隆性应通过流式细胞术确认。⁷⁰ SLL 的诊断要求存在淋巴结病变和/或脾肿大，外周血中 B-淋巴细胞低于 $5 \times 10^9/L$ 。⁷⁰ 反应性淋巴结患者的样本中可能见到 CLL/SLL 表型的 B-细胞；但是，只有在活检样本中见到淋巴结结构消失时才能做出 SLL 诊断。

外周血细胞流式细胞术（利用细胞表面标志物进行免疫表型分析）足以确诊 CLL，一般不需要骨髓活检。SLL 的确诊理想情况下应由淋巴结活检进行确认。评估细胞周期蛋白 D1（流式细胞术或 IHC）或 FISH 检测 t(11;14)、流式细胞术评估 CD200 和 IHC 检测淋巴增强子结合因子 1 (LEF1) 均可能有助于 CLL 的鉴别诊断，尤其是有助于排除其他 CD5+ B 细胞淋巴组织增殖性疾病，特别是套细胞淋巴瘤。⁹⁴⁻⁹⁷

通过 FISH 检测 del(11q)、del(13q)、12 号染色体三体和 del(17p)、进行 CpG-受激中期核型、TP53 测序，以及对于 IGHV 突变状态进行分子遗传学分析，能够为预后提供有用信息，并指导治疗选择。

间期 FISH 是检测可能具有重要预后意义的染色体异常的标准方法。由于白血病细胞在体外的增殖活性很低，传统中期 FISH 诊断 CLL 比较困难。

CpG 寡核苷酸刺激已用于促进中期细胞遗传学分析。^{98,99}

对于 IGHV 突变状态的分子分析优于流式细胞术。推荐使用 IGHV 突变检测，因其重复性好，随时可得。已对各种 IGHV 突变临界水平（从 1% 到 5%）进行了研究。¹⁰⁰ 在一项对 203 例接受 FCR 方案治疗的患者进行的回顾性分析中，较高的临界水平与较好的 PFS 和 OS 呈递增性相关，这表明接受 FCR 方案治疗的患者中，IGHV 突变百分比会持续变化。¹⁰¹ 临床实践中通常使用 2% 或以下作为 IGHV 突变的临界水平，以此区分伴 IGHV 突变的 CLL 患者和 IGHV 未突变的 CLL 患者。^{102,103} 符合此定义的伴 IGHV- 突变的 CLL 患者，在遵循 FCR 治疗方案的情况下，可以达到较长的 PF 期（13 年时 54%）。¹⁵ 在考虑化学免疫疗法时，IGHV 突变状态是必要因素。

CD38、CD49d 和 ZAP-70 表达均与 IGHV 未突变状态相关，并被建议作为 IGHV 突变状态的替代标志物。^{7,29,36,37} 然而，有报告显示，在大约 20% 到 28% 的病例中，IGHV 突变状态和 CD38 或 ZAP-70 阳性存在不一致的结果。^{13,39,104} 不仅如此，在各实验室间对这些标志物的表达进行标准化和提高可重复性仍然是个难题。不建议在临床试验之外对 CD38、CD49d 和 ZAP-70 表达进行评估。

单克隆 B 淋巴细胞增多症

CLL 免疫表型分析显示患者有异常 B 细胞群，或者患者有相关的轻度淋巴组织增殖性疾病，但不符合 CLL 诊断标准，则诊断为单克隆 B 淋巴细胞增多症 (MBL)。^{105,106} 如果单克隆 B 淋巴细胞计数绝对值 3 个月稳定在 $<5 \times 10^9/L$ ，并且无可扣及的淋巴结病或淋巴组织增殖性疾病的其他临床特征（即贫血、血小板减少症、全身症状、脏器肿大），则诊断为 MBL。¹⁰⁷

MBL 进一步分为低计数 MBL ($<0.5 \times 10^9/L$)，此类患者很少进展为 CLL，以及高计数 MBL ($>0.5 \times 10^9/L$)，以每年 1% 至 2% 的速度进展为需要接受治疗的 CLL。^{108,109} 高计数 MBL 与 Rai 0 CLL 的不同在于单克隆 B-细胞计数高于还是低于 $5 \times 10^9/L$ 。¹¹⁰ MBL 患者亚组中也有 CLL 系细胞淋巴结浸润而无明显增殖中心且无淋巴结肿大的淋巴结变体。¹¹¹

MBL 与良好分子学特征、突变 *IGHV* 和 *del(13q)*、*del(11q)/del(17p)* 和突变 *TP53* 发生率较低、淋巴细胞倍增时间较慢、不治疗生存期较长、以及进展至 CLL 的速度非常低相关。¹⁰⁶ 建议对所有 MBL 患者进行观察。

检查

CLL/SLL 的检查与其他淋巴组织肿瘤的检查相似。对于反复感染的患者，免疫球蛋白定量测定能提供有益的信息。测量 β 2-微球蛋白可能会提供有用预后信息。⁴⁷ 贫血患者应进行网织红细胞计数和直接 Coombs 试验，以评估发生溶血和纯红细胞再生障碍性贫血 (PRCA) 的可能性。

随着通过外周血淋巴细胞分析（例如，通过 FISH 检测 *IGHV* 突变状态和细胞遗传学异常）就能获得更多可靠的可用预后标志物，骨髓受累形式（弥漫性或结节性）的预后意义不再视为一种因素。因此，对于疑似 CLL 患者的诊断性评估不再将骨髓活检 ± 穿刺视为必要手段，但在初始治疗前，其可能对免疫介导性或疾病相关血细胞减少症的诊断有参考价值。

CT 扫描可能有助于评估症状或巨块病变，以便在患者出现新症状而无浅表淋巴结肿大时监测疾病进展，或在开始维奈托克治疗前，评估肿瘤溶解综合征 (TLS) 的风险类别。然而，对于无症状患者，不推荐连续 CT 扫描。一般来说，PET 扫描对于 CLL 并无用处，但如果怀疑存在 Richter 转化，则有助于引导淋巴结活检。^{112,113}

局灶性 SLL（卢加诺 I 期）

对有全身局部病变患者来说，局部放疗 (RT; 24 – 30 Gy) 是合适的诱导治疗。在极少数患者中放疗可能是禁忌的，或是由于合并症或可能的长期毒性存在而成为次优的治疗选择。初始放疗后出现进展的局灶性 SLL 患者，应按照针对 SLL 患者（卢加诺 II-IV 期）的下述内容进行治疗。

SLL（卢加诺 II – IV 期）或 CLL（Rai 0 – IV 期）

一些患者中，疾病在早期可能有一个缓慢的发病过程；而在另外一些患者中，疾病快速进展至晚期，需要立即进行治疗。在无疾病症状的情况下，“观察和等待”方法通常适用于 II – IV 期 SLL、低危 CLL（Rai 0 期或 Binet A）或中危 CLL（Rai I – II 期或 Binet B）患者，如果患者出现症状或疾病进展证据，则这些患者可能因治疗获益。⁷⁰ 存在进行性血细胞减少症的晚期或高危 CLL（Rai III – IV 期或 Binet C）患者需要治疗。血细胞减少症温和、稳定的选定患者可继续接受观察。在一项针对早期高风险 CLL 患者的前瞻性随机 III 期研究中，虽然 FCR 相比观察和等待 ORR 更高 (93%) 并显著延长 EFS（未达到中位值，对比 19 个月； $P < 0.001$ ），但未造成显著的 OS 获益（FCR 5 年 OS 率为 83%，观察和等待为 80%）。¹¹⁴

上述结果证实，“观察和等待”对于特定的早期高风险 CLL 患者仍是适合的治疗选择。

开始治疗的指征包括：重度疲劳、体重减轻、盗汗和无感染发热、危及终末器官功能、进行性巨块病变（脾或淋巴结增大）、进行性贫血或血小板减少症，或类固醇难治性自身免疫性血细胞减少症。⁷⁰ 淋巴细胞绝对值本身并不是治疗指征，白细胞淤滞相关症状在 CLL 患者中极其罕见。⁷⁰



NCCN Guidelines 版本 3.2023

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤

对于有开始治疗适应症的患者，患者年龄、体能状态或健康状况，以及是否存在 **del(17p)** 或 **TP53** 突变应该有助于指导治疗选择，如下所述。在开始治疗之前，如果之前未行，则建议通过 **FISH** 重新评估 **TP53** 突变状态和 **del(17p)**，并重新评估 **IGHV** 突变状态（考虑化学免疫疗法时对于选择初始治疗很重要）。**CpG**-受激核型分析有助于识别高危患者，尤其适用于靶向药物治疗。

功能状态和合并症的评估

CLL/SLL 诊断主要见于老年人，中位确诊年龄为 72 岁。大多数基于化学免疫疗法的临床试验，包括 **GCLLSG** 进行的研究，均使用 65 岁作为临界值。¹¹⁵ 在老年患者中常出现合并症，并且存在多种合并症（≥2 种合并症）是临床预后的独立预测因素，与患者年龄或疾病分期无关。¹¹⁶

疾病累计评分表 (**CIRS**)、**Charlson** 合并症指数和 **NCI** 合并症指数是一些可用于评估 **CLL** 患者合并症的评分体系。**GCLLSG** 使用 **CIRS** 与肌酐清除率 (**CrCl**) 相结合，评估临床试验入组患者的整体健康状况。^{116,117} 在 **CLL14** 研究中，**CIRS** 评分大于 6 或 **CrCl** 估计值小于 70 mL/min 是伴明显合并症患者的入选标准。¹¹⁸

对于有开始治疗适应症的患者，患者年龄、功能状态、合并症，以及是否存在 **del(17p)** 或 **TP53** 突变有助于指导治疗计划。根据患者的功能状态以及是否存在合并症，将患者分为三组：65 岁或以上的患者或伴明显合并症的较年轻患者 (**CrCl** <70 mL/min)，以及 65 岁以下且无明显合并症的患者。

NCCN CLL 专家组将所有方案分为三类（基于证据、疗效、毒性、既存合并症、某些情况下可获得某些药物）：首选方案、其他推荐方案、在某些情况下有用。

一线治疗

除了上述疾病和患者特异性因素外，在选择一线治疗时还应考虑药物的毒性特征和疗程（连续疗程与固定疗程）。持续给药 **BTKis** 直至疾病进展，而基于维奈托克的联合用药方案则提供明确的疗程。如前所述，使用基于维奈托克的联合用药方案进行的固定持续时间治疗也导致更高，而 **uMRD** 率是生存率改善的独立预测因素。

不伴有 **del(17p)** 或 **TP53** 突变的 **CLL/SLL**

首选方案

根据 III 期随机研究（**ELEVATE-TN**、**RESONATE-2**、**E1912**、**SEQUOIA** 和 **CLL14**）的结果，将 **BTKi**（阿卡替尼 ± 奥比妥珠单抗、依鲁替尼、泽布替尼）和维奈托克 + 奥比妥珠单抗列为首选治疗方案。¹¹⁸⁻¹²⁴

疗效数据（**ORR**、**PFS** 和 **OS**）总结在表 1 中。

阿卡替尼 ± 奥比妥珠单抗

III 期 **ELEVATE-TN** 试验表明，阿卡替尼 ± 奥比妥珠单抗方案相比于苯丁酸氮芥 + 奥比妥珠单抗方案，在初治 **CLL** 患者中的 **PFS** 更长。¹²⁰ 对比苯丁酸氮芥 + 奥比妥珠单抗方案，阿卡替尼 + 奥比妥珠单抗方案与 **IGHV** 未突变的 **CLL** 患者以及 **IGHV** 突变的 **CLL** 患者的 **PFS** 获益均相关。虽然苯丁酸氮芥 + 奥比妥珠单抗治疗组中因疾病进展存在交叉治疗，但阿卡替尼 ± 奥比妥珠单抗治疗呈现出 **OS** 上升趋势，不过需要更长时间的随访来证实任何 **OS** 获益。尽管该研究没有计划或没有能力比较两个阿卡替尼组之间的 **PFS** 获益，但在 48 个月的随访中，与阿卡替尼相比，阿卡替尼 + 奥比妥珠单抗方案的 **PFS** 更长（87% 比 78%）。

根据 **ELEVATE-TN** 试验的结果，阿卡替尼已经 **FDA** 批准广泛用于治疗未经治和复发性/难治性 **CLL** 患者。将阿卡替尼 ± 奥比妥珠单抗方案作为所有不伴有 **del(17p)** 或 **TP53** 突变的 **CLL** 患者的 1 类推荐纳入。



依鲁替尼

在 RESONATE-2 研究中，在中位随访 5 年后，与苯丁酸氮芥相比，依鲁替尼在 65 岁或以上不伴 del(17p) 的患者中的 ORR 更高 ($P < 0.0001$)，且 PFS 率更长 ($P < 0.0001$)。¹²¹ 虽然 57% 的患者在使用苯丁酸氮芥疾病进展后转为使用依鲁替尼，但依鲁替尼组的估计 5 年 OS 率仍然较高（未对苯丁酸氮芥交叉治疗进行删失）。对比苯丁酸氮芥，依鲁替尼还改善了高危 CLL 患者的 PFS；依鲁替尼和苯丁酸氮芥在治疗伴 del(11q) 且 IGHV 未突变的患者时，估计的 5 年 PFS 率分别为 79% 和 67%。扩展的长期数据证实，依鲁替尼作为 CLL 患者 [包括具有未突变 IGHV (HR, 0.109) 或 del(11q) (HR, 0.033) 的高风险基因组特征的患者] 的一线治疗具有持续的 PFS 获益。¹²²

联盟北美组间研究 (A041202) 表明，对比伴 IGHV 突变的患者，依鲁替尼单药治疗和依鲁替尼 + 利妥昔单抗方案主要有利于 IGHV 未突变的患者（61% 的患者伴 IGHV 未突变状态）。^{22,23} 对于接受依鲁替尼治疗的患者，无论是否存在 CK，都不会对 PFS 造成影响。对于伴 CK 的患者，依鲁替尼单药治疗和依鲁替尼 + 利妥昔单抗方案的 2 年 PFS 率估计值分别为 91% 和 87%。

根据专家组的共识，针对 65 岁或以上的患者或伴明显合并症的较年轻患者，继续将依鲁替尼列为 1 类推荐。

根据 RESONATE-2 研究的结果，依鲁替尼单药治疗被批准用于所有患者的一线治疗，该研究确定了依鲁替尼单药治疗仅作为 65 岁或以上不伴有 del(17p) 患者的一线治疗的疗效。^{121,122} ECOG-ACRIN 癌症研究小组 [E1912] 研究和 FLAIR 研究（中位年龄：62 岁；不包括 >75 岁且 del 17p 细胞 >20% 的患者）表明，对于 70 岁或以下不伴 del(17p)/TP53 突变的患者，特别是对于 IGHV 未突变的患者，依鲁替尼 + 利妥昔单抗方案比

FCR 更为有效，从而表明依鲁替尼对于 IGHV 未突变的较年轻 CLL 患者可能也是一个合适的选择。^{125,126}

因此，对于小于 65 岁且不伴 del(17p) 或 TP53 突变的患者，也将依鲁替尼列为 1 类推荐。

维奈托克 + 奥比妥珠单抗

CLL14 研究确立了维奈托克 + 奥比妥珠单抗作为固定疗程无化疗一线治疗的一种有效选择，与苯丁酸氮芥 + 奥比妥珠单抗相比，该方案在 65 岁或以上的患者或伴合并症的较年轻患者（CIRS 评分 >6 或 CrCl 估计值 <70 mL/min）中的 PFS 有显著提高。¹¹⁸ 维奈托克 + 奥比妥珠单抗在 EOT 时的 uMRD 率显著更高（74% 比 34%； $P < 0.0001$ ），并且该联合用药方案还使得治疗后 1 年的 MRD 阳性状态的转化率降低。^{84,118}

一项随机临床试验未能确定维奈托克 + 奥比妥珠单抗对 65 岁以下不伴明显合并症的患者具有疗效，尽管最近一项随机 III 期研究 (CLL13) 的初步数据表明，在 15 个月时，仅就血液和骨髓达到 uMRD 的比率而言，维奈托克 + 奥比妥珠单抗的一线治疗更为有效：在血液中，维奈托克 + 奥比妥珠单抗与化学免疫疗法（FCR 或 BR）的比率分别为 87% 与 52% ($P < 0.0001$)；在骨髓中，enetoclax + 奥比妥珠单抗与化学免疫疗法（FCR 或 BR）的比率分别为 73% 与 37%。⁸⁸

维奈托克 + 奥比妥珠单抗获得了 FDA 的广泛批准，可用于治疗 CLL 患者，并被列为 65 岁或以上或伴明显合并症的较年轻患者的 1 类推荐。

^{118,124} 专家组成员一致认为，对于不伴合并症的较年轻患者，维奈托克 + 奥比妥珠单抗也是一种合适的固定疗程无化疗治疗方案，专家组达成共识，将维奈托克 + 奥比妥珠单抗列为 65 岁以下不伴明显合并症的患者 2A 类推荐。



NCCN Guidelines 版本 3.2023

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤

泽布替尼

泽布替尼是一种高度选择性/特异性的不可逆 BTK 抑制剂，经 FDA 批准用于治疗华氏巨球蛋白血症和复发性/难治性套细胞淋巴瘤。在 III 期 SEQUOIA 研究中，与苯达莫司汀和利妥昔单抗 (BR) 相比，在不伴 del(17p)/TP53 突变的未经治 CLL 患者中，泽布替尼的 ORR 更高 (95% 比 85%)，且 PFS 出现具有统计意义的改善 (HR 0.42; $P < 0.0001$)。¹²³ 在伴 del(11q) 和 IGHV 未突变 (HR, 0.24; $P < 0.0001$) 的患者中也观察到 PFS 获益，但在伴 IGHV 突变 (HR, 0.67; $P = 0.0929$) 患者中没有观察到，这可能是由于随访相对较短而导致的。

根据 SEQUOIA 研究的结果，将泽布替尼列为 2A 类推荐。

其他推荐方案

苯达莫司汀 + 抗-CD20 单克隆抗体

在 CLL10 研究中，在 BR 和 FCR 治疗方案作为不伴有 del(17p) CLL 患者的一线治疗方案时，尽管 65 岁以下的健康状况良好患者在接受 FCR 治疗时有显著 PFS 获益，但是在 65 岁以上的患者中，这两种方案却无显著 PFS 差异。¹²⁷ 在 FCR 组中，尤其是 65 岁以上患者，重度中性粒细胞减少症和感染的发生率显著更高。CLL10 研究的最新结果也证实，BR 治疗方案会使继发性急性髓细胞白血病 (AML) 或骨髓增生异常综合征 (MDS) 风险降低。¹²⁷ 在中位值为 58 个月的随访结束后，FCR 组 (>65 岁患者为 7%，<65 岁患者为 3%) 中继发性 AML 和 MDS 的发病率显著高于 BR 组 (高龄和低龄患者均为 1%)。

对于适合进行化学免疫疗法的老年患者，苯达莫司汀 + 抗 CD20 单克隆抗体 (mAb) (利妥昔单抗或奥比妥珠单抗) 方案可能是一种合理的替代方案，65 岁或以上的患者或伴明显合并症的较年轻患者以及 65 岁以下且无明显合并症的患者可选择该方案。¹²⁷⁻¹³⁰

苯丁酸氮芥 + 奥比妥珠单抗

CLL11 研究确定，对于老年患者以及不伴有 del(17p) 或 TP53 突变的有合并症患者，苯丁酸氮芥 + 奥比妥珠单抗方案优于苯丁酸氮芥 + 利妥昔单抗方案。¹³¹ 随后的 III 期 ILLUMINATE 研究的结果表明，对于 65 岁或以上的患者和较年轻的伴合并症患者 (中位年龄为 71 岁；依鲁替尼 + 奥比妥珠单抗方案， $n = 113$ ；苯丁酸氮芥 + 奥比妥珠单抗方案， $n = 116$)，依鲁替尼 + 奥比妥珠单抗方案作为一线治疗比苯丁酸氮芥 + 奥比妥珠单抗方案更为有效。¹³²

根据 ILLUMINATE 研究的结果，专家组一致同意将苯丁酸氮芥 + 奥比妥珠单抗由 65 岁或以上的患者或伴明显合并症的较年轻患者的 1 类 (首选方案) 改为 2A 类推荐 (其他推荐方案)。

根据 CLL11 研究的结果确定，对于老年患者以及伴合并症的患者，苯丁酸氮芥 + 奥比妥珠单抗方案优于苯丁酸氮芥 + 利妥昔单抗方案，因此，苯丁酸氮芥 + 利妥昔单抗方案或奥法木单抗不再作为针对此类患者的一线治疗推荐方案。

氟达拉滨、环磷酰胺和利妥昔单抗

对于健康状况良好的初治 CLL 患者特定亚组，尤其是伴突变 IGHV 的患者，FCR 方案可达到高缓解率并改善 OS。^{14,15,125,127}

E1912 研究表明，对于 70 岁或以下的不伴 del(17p)/TP53 突变的患者，依鲁替尼 + 利妥昔单抗较 FCR 更为有效。¹²⁵ 根据 E1912 研究的结果，专家组一致同意将 FCR 由 65 岁以下的无明显合并症患者的 1 类 (首选方案) 改为 2A 类推荐 (其他推荐方案)。

专家组强调，FCR 是 65 岁以下且无显著合并症的 IGHV 突变 CLL 患者的首选一线治疗选择，因为 FCR 方案对这一特定 CLL 初治患者亚组的缓解率高，且 OS 更好。^{14,15,127}

FDA 已批准将氟达拉滨口服制剂用于治疗至少接受过一种包含烷化剂的标准治疗方案，但在治疗期间或治疗后病情并未缓解或出现进展的 CLL 患者。¹³³⁻¹³⁵ 然而，尚没有前瞻性随机试验对氟达拉滨口服制剂与静脉注射制剂的疗效和安全性进行过比较。因此，NCCN Guidelines 当前并不能对氟达拉滨口服制剂的合理使用提供建议。

氟达拉滨 + 利妥昔单抗

对于年龄 65 岁以下且无明显合并症的患者，氟达拉滨 + 利妥昔单抗 (FR) 方案是可选治疗方案之一。²⁷ 不推荐将 FR 用于伴 del(11q) 的 CLL，因为伴 del(11q) 的 CLL 患者接受含烷化剂的化学免疫疗法预后更好。

HDMP + 利妥昔单抗

无论患者年龄和合并症如何，大剂量甲基强的松龙 (HDMP) + 利妥昔单抗方案都包含在针对所有患者的 2B 类推荐中。¹³⁶ HDMP + 利妥昔单抗方案与骨髓抑制风险较低和感染性并发症发生率较低相关（这得益于一线治疗、患者体能状态良好、治疗期间进行抗感染预防，以及对感染和低丙种球蛋白血症患者给予静脉注射用免疫球蛋白 [IVIG]）。

依鲁替尼 + 利妥昔单抗或奥比妥珠单抗

E1912 研究和 FLAIR 研究表明，对于 70 岁或以下不伴 del(17p)/TP53 突变的患者，特别是对于 IGHV 未突变的患者，依鲁替尼 + 利妥昔单抗方案比 FCR 更为有效，从而表明依鲁替尼对于 IGHV 未突变的较年轻 CLL 患者可能也是一个合适的选择。^{125,126}

其他随机 III 期试验的结果表明，对于 65 岁或以上或伴合并症的较年轻患者，在治疗不伴 del(17p) 或 TP53 突变的初治 CLL 方面，依鲁替尼 + 利妥昔单抗方案或奥比妥珠单抗比化学免疫疗法更为有效。^{22,23,132,137} 基于 iLLUMINATE 研究的结果，FDA 批准依鲁替尼 + 奥比妥珠单抗方案用于一线治疗。¹³² 然而，与依鲁替尼单药治疗相比，在依鲁替尼的基础上加用利

妥昔单抗并未使临床结局得到改善^{22,23,137}，并且没有随机临床试验来比较依鲁替尼与依鲁替尼 + 奥比妥珠单抗方案。

大多数专家组成员承认，两项随机研究的结果并未表明在依鲁替尼的基础上加用利妥昔单抗能够获益，并且没有随机临床试验来比较依鲁替尼与依鲁替尼 + 奥比妥珠单抗方案。在联盟北美组间研究 (A041202) 中，依鲁替尼 + 利妥昔单抗方案和依鲁替尼单药治疗的 48 个月 PFS 率估计值均为 76%。²³ 在一项针对 208 例高危 CLL 患者（27 例为初治 CLL 患者）的单中心随机研究中，中位随访时间为 36 个月时，依鲁替尼单药治疗和依鲁替尼 + 利妥昔单抗方案的 PFS 率估计值分别为 86% 和 87%。¹³⁷

在上述所有对依鲁替尼 + 利妥昔单抗或奥比妥珠单抗进行评估的随机临床试验中，均持续给予依鲁替尼，直至疾病进展，并且仅在前六个周期对联合用药组加用奥比妥珠单抗或利妥昔单抗。因此，达成的共识是，PFS 较长更多是得益于持续且期限不确定的依鲁替尼治疗，而不是由于在治疗的前 6 个月期间抗 CD20 单克隆抗体 (mAb)（利妥昔单抗或奥比妥珠单抗）的作用。该方案加用抗 CD20 mAb 固定疗程，更可能使结果改善。

将依鲁替尼 + 奥比妥珠单抗（针对 65 岁或以上的患者和伴明显合并症的较年轻患者）和依鲁替尼 + 利妥昔单抗（针对 65 岁以下且不伴明显合并症的患者）列为 2B 类推荐。

利妥昔单抗、奥比妥珠单抗或苯丁酸氮芥单药治疗

多项随机研究显示，与苯丁酸氮芥或利妥昔单抗或奥比妥珠单抗单药治疗相比，含有这三种药物中任何一种药物的联合用药方案更具有生存优势，大多数专家组成员承认，即使是对于伴合并症的患者，苯丁酸氮芥或利妥昔单抗或奥比妥珠单抗单药治疗也并非有效的一线治疗方案。然而，一些专家组成员认为，利妥昔单抗或奥比妥珠单抗或苯丁酸氮芥单药治疗方案具有良好的耐受范围，因此对于为一小部分不适于采用更高剂量强度的方



NCCN Guidelines 版本 3.2023

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤

案且伴有明显合并症或身体状况欠佳的患者，可作为合适的治疗选择。^{130,138-140}

对于 65 岁或以上的患者或伴有明显合并症的较年轻患者，将奥比妥珠单抗单药治疗列为 2A 类推荐，将利妥昔单抗或苯丁酸氮芥单药治疗列为 3 类推荐。

伴 del(17p) 或 TP53 突变的 CLL/SLL

在将 BTKis 或 BCL2 抑制剂作为伴 del(17p)/TP53 突变 CLL 患者一线治疗方面，关于其疗效的前瞻性临床研究数据有限。

伴 del(17p) 的 CLL 患者没有资格参加 RESONATE-2 研究和 E1912 研究。^{121,125} 在 RESONATE-2 研究中，12 名接受依鲁替尼治疗的患者出现 TP53 突变，经过 6 年的随访，这组患者的 5 年 PFS 率估计值为 56%。¹²¹ 然而，由于苯丁酸氮芥组仅有 3 例患者伴 TP53 突变，所以无法对依鲁替尼和苯丁酸氮芥进行比较。在一项入组 35 名未接受治疗的 del(17p)/TP53 突变患者（中位年龄 62 岁）的 II 期试验中，依鲁替尼的 ORR 为 96%（29% CR 和 67% PR），5 年 PFS 和 OS 估计值分别为 74% 和 85%。¹⁴¹

在 ELEVATE-TN 研究中，在所有患者亚组中均可见阿卡替尼 ± 奥比妥珠单抗的 PFS 获益，包括伴 del(17p) 或 TP53 突变的患者，但只有 14% 的患者患有伴 del(17p) 的 CLL。¹²⁰ 在伴 del(17p) 和/或 TP53 突变患者中，阿卡替尼 + 奥比妥珠单抗和阿卡替尼单药治疗的 48 个月 PFS 率分别为 75% 和 76%。

在 CLL14 研究中，在所有患者亚组中同样可见 伴有 del(17p) 或 TP53 突变的患者 [del(17p) 或 TP53 突变分别仅见于 8% 和 12% 的患者]。¹¹⁸

在 III 期 SEQUOIA 研究中，伴 del(17p) 的患者不是随机队列的一部分，而是仅纳入泽布替尼单药或随后加入泽布替尼和维奈托克联合用药方案。在前瞻性纳入的非随机队列[109 例伴 del(17p)/TP53 突变的 CLL 患者]中，泽布替尼单药的 ORR 为 95%（3% CR；87% PR）。¹⁴² 在随访中位时间为 18 个月时，中位 PFS 和 OS 均未达到。估计 18 个月 PFS 和 OS 率分别为 89% 和 95%。高 del(17p) (≥20%) 患者的最佳 ORR 和 18 个月 PFS 率分别为 98% 和 89%；低 del(17p) (>7% 至 <20%) 的患者则分别为 92% 和 88%。

首选方案

建议伴 del(17p) 的初治 CLL 患者参加适合的临床试验。

鉴于目前可用的数据，将阿卡替尼 ± 奥比妥珠单抗、依鲁替尼、泽布替尼和维奈托克 + 奥比妥珠单抗列为 2A 类推荐的一线治疗的首选治疗方案。^{118,120,141,142}

其他推荐方案

专家组强调，BTKi（依鲁替尼或阿卡替尼或泽布替尼）和维奈托克 + 奥比妥珠单抗方案对 del(17p) CLL 患者的疗效优于其他推荐方案，不存在该治疗禁忌证时应被视为最佳选择。

纳入以下方案作为其他推荐方案（在认为 BTKi 或维奈托克不合适时）：

- 阿仑单抗 ± 利妥昔单抗¹⁴³⁻¹⁴⁶
- HDMP + 利妥昔单抗¹³⁶
- 奥比妥珠单抗¹³⁸

NCCN Guidelines 版本 3.2023

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤

二线及后续治疗

除了上述一线治疗选择的考虑因素外，既往一线治疗的类型、缓解持续时间、获得性治疗耐药等也是复发性/难治性 CLL/SLL 治疗选择的重要因素。

根据 III 期随机研究（分别为 ASCEND、RESONATE 和 MURANO 试验）的结果，阿卡替尼、依鲁替尼和维奈托克 ± 利妥昔单抗方案也经批准用于治疗复发性/难治性 CLL/SLL。^{85,86,147-150} 在所有亚组患者[包括伴 del(17p) 或 TP53 突变的患者]中，均观察到相比于化学免疫疗法所带来的 PFS 获益。

将评估复发性或难治性 CLL/SLL 患者的小分子抑制剂的随机临床试验的疗效数据（ORR、PFS 和 OS）总结于[表 2](#)。

BTK 抑制剂

在 ASCEND 研究中，在中位随访 36 个月时，分配到阿卡替尼组的伴 del(17p)/TP53 突变的患者未达到中位 PFS，36 个月 PFS 率为 66%。¹⁴⁸ III 期 ELEVATE-RR 试验表明，阿卡替尼在 PFS 方面非劣于依鲁替尼，并且在伴 del(17p) 的复发性/难治性 CLL 患者中也使得安全特性更好。¹⁵¹

RESONATE 研究的最终分析显示，存在 del(17p)/TP53 突变或 CK 与 PFS 结果较差无关。¹⁴⁹ 在结合伴 del(17p) 和 TP53 突变患者数据进行的探索性分析中，伴 del(17p) 和/或 TP53 突变患者的中位 PFS 为 41 个月，而不伴有 del(17p) 或 TP53 突变的患者则为 57 个月。同样，伴 CK 患者的中位 PFS 为 41 个月，而不伴有 CK 的患者则为 45 个月。II 期 RESONATE-17 研究确定了依鲁替尼对伴 del(17p) 的复发性或难治性 CLL 患者（n = 145）的疗效和安全性，表明 ORR 为 83%（由独立审查委员会 [IRC] 评估得出）。¹⁵²

泽布替尼对复发性/难治性 CLL 患者有活性。¹⁵³⁻¹⁵⁵ 随机 III 期研究 (ALPINE) 的第一次中期分析显示，泽布替尼比依鲁替尼更为有效，其在复发性/难治性 CLL/SLL 患者中的 ORR 显著更高，PFS 更长。¹⁵⁵ 在伴 del(17p)/TP53 突变的患者中，泽布替尼的 ORR 也更高，为 83%，而依鲁替尼则为 54%。

BCL-2 抑制剂

在 III 期随机 MURANO 研究中，在复发性/难治性 CLL 患者中比较 VenR 与 BR，在所有患者亚组中，VenR 优于 Br（VenR 的 PFS 更长），包括那些伴 del(17p) 或 TP53 突变的患者[del(17p) 的 HR 为 0.21；TP53 突变的 HR 为 0.25]，VenR 在 EOT 时的 uMRD 较高，为 62%，而 BR 为 13%。⁸⁵

维奈托克单药治疗在伴 del(17p) 的复发性或难治性 CLL 患者中同样具有疗效，其 ORR 为 77%（在既往接受过 BCRi（依鲁替尼或艾代拉里斯）治疗的患者中为 63%）。¹⁵⁶ 总研究群体的 24 个月 PFS 和 OS 率估计值分别为 54% 和 73%（既往接受过 BCRi 的患者分别为 50% 和 55%）。

PI3K 抑制剂

艾代拉里斯 + 利妥昔单抗 (IdR) 和度维利塞在复发性/难治性 CLL/SLL 患者的随机 III 期研究中也证明具有疗效（就中位 PFS 而言）。¹⁵⁷⁻¹⁶⁰

对比接受利妥昔单抗 + 安慰剂治疗的患者，IdR 方案明显延长了伴 del(17p) 或 TP53 突变患者的生存期。¹⁵⁷ IdR 治疗组患者中位 OS 为 29 个月，而利妥昔单抗 + 安慰剂组的中位 OS 为 15 个月。艾代拉里斯单药治疗对复发性/难治性 SLL 也有活性。^{161,162} 由于无法在 FDA 加速批准后完成所需的确认性研究，制造商撤回了艾代拉里斯单药治疗复发性/难治性 SLL 的适应症。虽然专家组承认艾代拉里斯的监管状态发生了变化，但鉴于其疗效已得到证实，专家组还是达成了共识，继续将艾代拉里斯单药治疗列为复发性/难治性 SLL 的一种选择。^{161,162}

NCCN Guidelines 版本 3.2023

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤

在伴 del(17p) 的患者亚组中，与奥法木单抗相比，度维利塞还显着延长了中位 PFS（17 个月比 9 个月）。¹⁵⁸ 在 DUO 交叉扩展研究（评估度维利塞对 DUO 试验中接受奥法木单抗期间疾病进展患者的疗效和安全性）中，含有 26 例患者的 del(17p) 和/或 TP53 突变亚组的 ORR 为 77% (61% PR)。¹⁵⁹

PI3K 抑制剂与肝毒性（转氨酶升高）、重度腹泻或结肠炎、肺炎、机会性感染和发热性中性粒细胞减少症的风险增加有关。

主要全身治疗方案

包括 FCR、BR ± 依鲁替尼和 FC + 奥法木单抗在内的化学免疫治疗方案在复发性/难治性疾病患者中也表现出活性。¹⁶³⁻¹⁶⁷

HDMP + 利妥昔单抗对既往接受过多种治疗的 CLL 患者有效（包括氟达拉滨难治性疾病），但经该方案治疗后，约 30% 的患者出现感染并发症（包括机会性真菌感染），因此治疗期间可能需要进行充分抗感染预防，并密切监测早期感染迹象。^{168,169}

来那度胺 ± 利妥昔单抗在复发性/难治性疾病患者中也显示出活性。¹⁷⁰⁻¹⁷² 然而，与氟达拉滨敏感性 CLL 患者相比，来那度胺 + 利妥昔单抗在氟达拉滨难治性 CLL 患者亚组中的 ORR 较低。CLL 患者可采用来那度胺连续或间歇给药。¹⁷⁰ 血细胞减少时需予生长因子和/或剂量调整，而无需暂停治疗。

阿仑单抗 + 利妥昔单抗方案的 ORR 高于阿仑单抗单药治疗，氟达拉滨敏感和氟达拉滨难治性疾病患者的缓解率无显著差异。¹⁷³ 骨髓抑制和感染是最常见的 3-4 级毒性反应。但是应当指出，阿仑单抗单药治疗难治性 CLL 患者时，巨块型淋巴结肿大通常不出现缓解。^{174,175}

奥比妥珠单抗和奥法木单抗（作为单药治疗）在复发性/难治性 CLL/SLL 患者中也表现出活性。^{130,176} 奥法木单抗单药治疗对伴有巨块型淋巴结肿大的氟达拉滨难治性 CLL (>5 cm; BF-ref CLL) 患者具有活性，对既往暴露于利妥昔单抗的 FA-ref CLL 患者也有效且耐受性良好。¹⁷⁶

不伴有 del(17p) 或 TP53 突变的 CLL/SLL

首选方案

- 将阿卡替尼、依鲁替尼和 VenR 列为 1 类推荐。^{87,147-149}
- 泽布替尼已列为 2A 类推荐。¹⁵⁵

其他推荐方案

对于 65 岁以下且无明显合并症的患者，将下列方案列为可选治疗方案。

- FCR^{163,164}
- 阿仑单抗 ± 利妥昔单抗（3 类）^{173-175,177}
- BR + 依鲁替尼（3 类）¹⁶⁶
- FC+奥法木单抗（3 类）¹⁶⁷

无论患者的年龄或合并症如何，将下列治疗方案列为复发性/难治性疾病的
治疗选择：

- BR（对 65 岁或以上或 65 岁以下伴明显合并症的患者为 2B 类）¹⁶⁵
- 艾代拉里斯 ± 利妥昔单抗^{157,161,162}
- 度维利塞¹⁵⁸⁻¹⁶⁰
- 来那度胺 ± 利妥昔单抗¹⁷⁰⁻¹⁷²
- 奥比妥珠单抗或奥法木单抗^{130,176}
- 维奈托克¹⁷⁸⁻¹⁸¹
- HDMP + 利妥昔单抗或奥比妥珠单抗（2B 类）^{168,169}

伴 del(17p) 或 TP53 突变的 CLL/SLL

首选方案

- 将阿卡替尼、依鲁替尼和 VenR 列为 1 类推荐。^{87,147-149}
- 泽布替尼已列为 2A 类推荐。¹⁵⁵
- 维奈托克单药治疗已列为 2A 类推荐。¹⁵⁶

其他推荐方案

根据回顾性分析结果或包括 del(17p) 或 TP53 突变患者的前瞻性临床试验亚组分析，将下列方案作为复发性/难治性治疗的选项。但应该指出，这些研究的功效不足以评估 del(17p) 或 TP53 突变患者方案的有效性和安全性。

- 阿仑单抗 ± 利妥昔单抗^{173,177}
- 度维利塞¹⁵⁸⁻¹⁶⁰
- HDMP + 利妥昔单抗¹⁸²
- 艾代拉里斯 ± 利妥昔单抗^{157,161,162}
- 来那度胺 ± 利妥昔单抗^{170,171}
- 奥法木单抗¹⁸³

使用小分子抑制剂的特别注意事项

不良事件管理

BTK 抑制剂

腹泻、疲劳、关节痛、感染、血细胞减少、出血和心血管毒性（包括心房颤动、室性心律失常和高血压）是与 BTKi 相关的不良事件 (AE)（[表 3](#)）。

阿卡替尼和泽布替尼对 BTK 的选择性/特异性抑制作用更强，因此其毒性特征更好。在阿卡替尼与依鲁替尼的 ELEVATE-RR 头对头试验中，阿卡替尼因 AE 导致的治疗中断率较低（15% 比依鲁替尼的 21%）。¹⁵¹ 与依鲁替尼相比，阿卡替尼的心房颤动（9% 比 16%）、高血压（9% 比 23%）

和出血（38% 比 51%）的发生率较低。阿卡替尼的头痛发生率较高（35% 比依鲁替尼的 20%），只有 2% 的患者出现 ≥3 级的头痛。在 ALPINE 试验中，与依鲁替尼相比，泽布替尼的心房颤动发生率也明显较低（2.5% 比 10%）。¹⁵⁵ 相比之下，使用泽布替尼的中性粒细胞减少症更常见（28% 比依鲁替尼的 22%）；然而，这并没有转化为更高的感染率（泽布替尼为 60%，依鲁替尼为 63%）。

对需要抗血小板或抗凝治疗的患者，应评估 BTKi 的获益和风险。需要华法林的患者被排除在评估阿卡替尼和依鲁替尼的临床试验之外，而在评估泽布替尼的临床试验中，包括华法林在内的抗凝剂的使用不受限制。应避免同时给予依鲁替尼或阿卡替尼与华法林。应避免同时给药阿卡拉布替尼与质子泵抑制剂 (PPI)。泽布替尼可与包括华法林和胃酸减少剂（PPI、H2 受体拮抗剂）在内的抗凝剂共同给药。

对高血压应酌情使用抗高血压药物进行控制。阿卡替尼治疗早期常见头痛，通常可以用镇痛药（如对乙酰氨基酚）和咖啡因补充剂来控制。对于接受 BTKi 的患者，建议监测出血、心房颤动和高血压的体征，并予适当治疗。

特别是对药物无法控制的心房颤动或高血压患者，可应考虑改用替代治疗。阿卡替尼和泽布替尼也可有效治疗依鲁替尼不耐受的患者。¹⁸⁴⁻¹⁸⁶

接受依鲁替尼治疗的患者中罕有乙型肝炎病毒 (HBV) 再激活和侵袭性真菌感染的报道。^{187,188} 目前尚无足够的数据可用于推荐常规筛查和预防。

PI3K 抑制剂

使用艾代拉里斯或度维利塞治疗的患者中已观察到肝毒性（转氨酶升高）、重度腹泻或结肠炎、肺炎、机会性感染、肺炎和发热性中性粒细胞减少症。



对将艾代拉里斯方案作为一线治疗的较年轻患者而言，肝脏毒性是主要问题。¹⁸⁹ 对转氨酶水平的密切监测至关重要，应避免同时使用艾代拉里斯或度维利塞与其他肝毒性药物。

艾代拉里斯加用抗 CD20 mAb 或化学免疫治疗使发热性中性粒细胞减少症风险增加。¹⁹⁰ 对于接受艾代拉里斯或度维利塞治疗的患者，建议针对单纯疱疹病毒 (HSV)、肺孢子虫肺炎 (PJP) 和巨细胞病毒 (CMV) 再激活进行抗感染预防。

BCL-2 抑制剂

TLS 是早期临床试验中维奈托克疗法的重要副作用。推荐以较低剂量开始（20 mg 共 1 周），5 周内逐步递增至目标剂量（400 mg 每天一次），同时预防 TLS，以减少 TLS 的风险和频率。¹⁹¹ 在 BTKi 治疗期间或之后，对于肿瘤负担较重且担心疾病快速进展的患者，可以通过密切监测住院患者的 TLS 来启动和加速剂量递增（3 周内 20 – 400 mg）。^{178,192,193} 在 CSLL-G 中列出了基于肿瘤负荷的 TLS 预防推荐方案。

对于中性粒细胞减少症患者，应考虑生长因子支持。持续性中性粒细胞减少症和骨髓受累有限的患者可能需要减少剂量。

小分子抑制剂耐药性的治疗

BTKi 的获得性耐药性主要由 *BTK* 和 *PLCG2* 突变介导。^{69,194} *BTK* 和/或 *PLCG2* 突变在接受依鲁替尼治疗的患者复发前检测到的中位时间估计值为 9 个月，在进行性 CLL 患者接受依鲁替尼最多 15 个月时，出现临床进展表现前，也检测到这两种突变。^{69,195} 在接受阿卡替尼治疗的患者中，复发前中位时间估计值约 12 个月时，有 69% 的患者检测到 *BTK* C481 突变。¹⁹⁴ 需要进行长期随访来确认接受泽布替尼治疗的患者中是否会出现 *BTK* C481 突变。

维奈托克对管理既往 BCRi（依鲁替尼或艾代拉里斯）治疗后的复发性/难治性 CLL 有效，¹⁷⁸⁻¹⁸¹ 但一项 4 项临床试验的汇总分析显示，BCRi 难治性 CLL 与较低的 CR 率和较短的缓解持续时间显著相关。¹⁹⁶ 其他回顾性分析的结果表明在依鲁替尼失败后（与艾代拉里斯失败后相比）以及在仅接受过一种 BCRi 的患者中（与接受过 >1 种 BCRi 的患者相比），使用维奈托克与较高的 ORR 和 PFS 改善相关。^{197,198}

BCL2 突变（G101V 和 D103Y）的获得与对维奈托克的耐药性有关。

^{199,200} 进展性 CLL 患者维奈托克治疗期间，在出现临床进展表现前 25 个月检测到 *BCL2* G101V 突变（低变异等位基因频率 [VAF]）。¹⁹⁹ 有限的可用数据表明，后续 BTKi 治疗或再次使用基于维奈托克的方案治疗对维奈托克治疗后的复发性 CLL 患者有效，而维奈托克治疗后的 PI3Ki 似乎未能使得缓解时间持久。²⁰¹⁻²⁰⁵

BTK 突变检测对确认 BTKi 耐药性可能有所帮助。然而，报告的 VAF 不同，低 VAF 常与依鲁替尼治疗期间疾病进展相关，由此推测，这些突变不能完全解释临床耐药性。^{69,195} 目前不建议将检测 *BTK* 或 *BCL2* 突变作为 BTKi 或维奈托克耐药性筛查。检测 *BTK* 和 *PLCG2* 突变可能对 BTK 抑制剂治疗期间出现疾病进展或无缓解的患者有用。*BTK* 和 *PLCG2* 突变状态本身不是改变治疗的指征。

异基因造血干细胞移植

几项前瞻性研究的长期结果表明，异基因造血细胞移植 (HCT) 可以达到长期疾病控制，并可克服与 del(17p) 和 *TP53* 突变相关的不良预后。^{55,206-212}

据了解，异基因 HCT 研究存在显著的选择性偏差。尽管如此，目前，鉴于伴 del(17p) 或 *TP53* 突变的患者接受依鲁替尼作为一线治疗获得的良好预后，以及维奈托克作为复发性或难治性 CLL 有效治疗选择的可用性，认为



异基因 HCT 不是初始含嘌呤类似物治疗后复发性/难治性 CLL 的合理治疗选择。²¹³

异基因 HCT 治疗指征

无明显合并症、小分子抑制剂难治性 CLL/SLL 患者可考虑异基因 HCT。HCT 特异性合并症指数 (HCT-CI) 可用于评估出现 HCT 之前的合并症，也可用于预测非复发死亡率和 HCT 后生存可能性。^{214,215}

对于伴 del(17p) 或 TP53 突变的 CLL/SLL 患者，如果存在 CK (≥ 3 个异常)，可以考虑针对在依鲁替尼治疗期间或之后达到缓解的患者，讨论是否需要进行异基因 HCT。然而可用数据表明，在高风险间期细胞遗传学患者中采用降低强度预处理异基因 HCT 后，CK (≥ 5 个异常) 与 OS 和 EFS 较差相关。^{216,217}

组织学转化与进展

在疾病和治疗过程中，约 2% 至 10% 的患者发生组织学转化（也称 Richter 转化）为更具侵袭性的淋巴瘤，例如弥漫性大 B-细胞淋巴瘤 (DLBCL) 或霍奇金淋巴瘤 (HL)。²¹⁸⁻²²⁰ 与 CLL 不同，组织学转化患者的临床结果极差，对化学免疫疗法方案的反应最小，诊断后中位生存期为 5 至 12 个月，但既往未接受 CLL 治疗的患者中位生存期显著较长（46 比 8 个月； $P < 0.001$ ）。²²¹⁻²²³

Richter 转化的确切机制尚不清楚；但与患者 CLL 的分子学特征和接受过的 CLL 导向治疗有关。以下分子学特征与发生 Richter 转化的风险有关，可能与该疾病的发病机制有关：²²⁴⁻²³⁰

- 非突变 IGHV 状态
- 同型模式 BCR 亚群 8 与 VH4-39 取用
- 通过 FISH 检测到细胞遗传学异常，如 del(17p) 和 CK (≥ 3 个克隆性染色体异常)

- 遗传学异常，如 NOTCH1 突变、C-MYC 激活，或 TP53 或 CDKN2A/B 失活。

Richter 转化的发生率随之前所接受化学免疫治疗方案的数量而增加，接受嘌呤核苷类似物和烷化剂联合治疗的患者发生率更高。²³⁰ 也有报告显示，接受依鲁替尼和维奈托克治疗后发生 Richter 转化。²³¹⁻²³³ 与进展期 CLL 不同，依鲁替尼治疗后发生的 Richter 缺乏对 BTK 和 PLCG2 耐药性。²³² 虽然在既往接受多种治疗的 del(17p) CLL 患者中，维奈托克治疗期间 Richter 转化率显著升高，但在既往接受治疗较少的更广泛的复发/难治性 CLL 患者中，Richter 转化较少见。²³³ 需要进一步研究以确定 Richter 转化的确切风险特征和机制。

当 CLL 增殖中心扩张或融合并显示高 Ki-67 增殖率 ($>40\%$) 时，可以诊断 CLL 伴增殖中心扩张（加速期 CLL）。当血液中幼淋巴细胞增多 ($>10\% - <55\%$) 时，可能进展为 CLL 伴幼淋巴细胞增多 (CLL-PLL)。这些结果为 CLL 进展，不被视为 Richter 转化，与病程更具侵袭性相关。²³⁴

诊断和检查

应通过切除淋巴结活检确认 Richter 转化诊断（如果淋巴结可及）。当淋巴结难以切除或切取活检时，也可接受空芯针活检。

对 Richter 转化或进展的患者进行的检查与 CLL/SLL 患者相似，应包括病史和体检，注意淋巴结负荷区域（包括 Waldeyer 环）、肝脏和脾脏大小，全身 PET/CT 扫描、胸部/腹部/骨盆诊断质量增强 CT。建议 PET/CT 扫描确定进行淋巴结穿刺的最佳部位，针对 PET 扫描中 FDG 摄取最高的病灶进行活检。²³⁵⁻²³⁷



已证明 PET 扫描的最大标准摄取值 (SUVmax) 大于或等于 10 是一个有效标志物，可用于区分大多数接受化学疗法或化学免疫疗法的患者中的 Richter 转化与 CLL。²³⁸ 然而，在依鲁替尼治疗过程中发生 Richter 转化的 CLL 患者中区分 Richter 转化与 CLL，仅靠 PET SUVmax 大于或等于 10 既缺乏敏感性，也无特异性。^{239,240} 组织活检是确定 Richter 转化的必要条件，仅靠 PET 不够。

有报告显示，16% 的 Richter 转化患者出现 Epstein-Barr 病毒 (EBV) 感染，且预后不良。²⁴¹ CLL 的 EBV 感染可以产生 Reed-Sternberg (RS) 样细胞，CLL 背景中存在 RS 形态的细胞不应视为 Richter 转化。然而，一些患者 CLL 背景中的 RS 样细胞可能发展为经典 HL。²⁴² 应使用病毒潜伏膜蛋白 1 (LMP1) 染色或 EBV 编码 RNA 的原位杂交技术 (EBER-ISH)，对活检标本的 EBV 感染情况进行评估。

源于 CLL/SLL 的 DLBCL 或与潜在的 CLL/SLL 克隆相关 (78%)，或与潜在的 CLL/SLL 克隆无关 (22%)。^{229,243} Richter 转化为克隆无关 DLBCL 的特征为 TP53 破坏的发生率显著降低，中位生存期明显长于克隆相关 DLBCL (62 个月比 14 个月)。²²⁹ Richter 转化为克隆相关 DLBCL 的大多数患者携带非突变 IGHV。²⁴³ 可使用分子学分析，确立基线 CLL 肿瘤细胞与组织学转化的肿瘤细胞之间的克隆关系。可使用 IGHV 基因测序或克隆性 IGHV 重排，确立 CLL 和组织学转化的肿瘤细胞之间的克隆关系。

^{229,243}

Richter 转化的 DLBCL

如 B-细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines 中所述，Richter 转化为克隆无关 DLBCL 的治疗应与原发性 DLBCL 类似。

入组临床试验是 Richter 转化的克隆相关 (或克隆状态未知) DLBCL 的首选初始治疗选择。在没有合适临床试验的情况下，可以使用推荐用于

DLBCL 的化学免疫治疗方案；然而，这些方案通常疗效不佳。²²¹ 下列为 NCCN 成员机构根据已发表数据 (多数来自单组 I/II 期研究；[表 4](#))。

- R-CHOP (利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松)²⁴⁴
- R-EPOCH (利妥昔单抗、依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺和多柔比星)²⁴⁵
- R-hyper-CVAD (利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱、柔红霉素脂质体和地塞米松与甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替使用)^{246,247}
- OFAR (奥沙利铂、氟达拉滨、阿糖胞苷和利妥昔单抗)^{248,249}

已确定血小板计数升高、血红蛋白水平升高、β 2-微球蛋白水平降低、LDH 水平降低是化学免疫治疗缓解率较高的独立预测因子。²²¹ 然而，尚未确定如何使用这些预后变量选择 Richter 转化的治疗方法。

疾病对初始化学免疫疗法有反应的患者可以考虑异基因 HCT。^{221,250,251} 在一项非随机对比分析中，初始治疗达到 CR 或 PR 后接受异基因 HCT 的患者，其估计累计 3 年生存率 (75%) 显著高于初始治疗后缓解但未接受异基因 HCT 或因复发或难治性 Richter 转化接受异基因 HCT 的患者 (75% 比 27% 和 21%； $P = 0.019$)。²²¹ 在一项回顾性分析中，对 59 例 Richter 转化患者自体或异基因 HCT 后的结果进行了评估，异基因 HCT 的 3 年估计 OS、无复发生存率 (RFS) 和累积复发率、非复发死亡率分别为 36%、27%、47% 和 26%，自体 HCT 分别为 59%、45%、43% 和 12%。²⁵⁰ 多变量分析中，发现化疗敏感性疾病和低强度预处理与异基因 HCT 后良好 RFS 相关。对于初始治疗后缓解但因为年龄、合并症或缺乏合适供体而不适合异基因 HCT 的患者，自体 HCT 可能适用。²⁵⁰



对于化学免疫疗法难以治愈的 Richter 转化患者，没有有效的治疗选择。如果可行，首选治疗选择是参加临床试验。正在进行的临床试验的初步数据表明，抗-程序性细胞死亡蛋白 1 (PD-1) mAbs（纳武单抗和派姆单抗）对 Richter 转化患者具有良好的活性。²⁵²⁻²⁵⁵ 在一项针对 20 例 Richter 转化患者的 I/II 期研究中，纳武单抗 + 依鲁替尼方案的 ORR 为 65%，中位 PFS 为 4 个月。²⁵³ 在另一项针对 25 例患者（16 例复发性 CLL 患者，9 例 Richter 转化的 DLBCL 患者）的 II 期研究中，派姆单抗单药治疗后，Richter 转化患者的 ORR 为 44%，中位 PFS 和 OS 分别为 5 个月和 11 个月。²⁵⁴

专家组承认，支持纳武单抗和派姆单抗用于化学免疫疗法难以治愈的 Richter 转化患者或 del(17p)/TP53 突变患者的发表数据有限，即将提供更多数据。然而，一些专家组成员认为，鉴于亟待满足的临床需求和缺乏有效治疗方案，对于化学免疫疗法难治的 Richter 转化患者（尤其是考虑异基因 HCT 者），在治疗选择中包括 PD-1 mAbs（纳武单抗和派姆单抗）是合理的（基于上述数据）。此外，一些专家组成员指出，对于伴 del(17p) 或 TP53 突变的患者以及无法接受化学免疫疗法方案的患者，这些药物也适合作为初始治疗选择。少数专家组成员认为，PD-1 mAbs（纳武单抗或派姆单抗）单药治疗不是临床试验之外复发或难治性 Richter 转化患者的有效治疗选择，他们引用了近期的一份报告，其中在非试验人群中采用 PD-1 mAbs 方案治疗复发性/难治性 Richter 转化患者（10 例经活检证实 Richter 转化为 DLBCL 并且所有患者之前均接受过 BTKi 治疗），结果表明疗效差，至治疗失败时间短。²⁵⁶

对于无法接受化学免疫疗法的患者、伴 del(17p) 或 TP53 突变的患者或化学免疫治疗难治性疾病患者，纳武单抗和派姆单抗 ± 依鲁替尼可包含在 2B 类推荐选择中。

Richter 转化的霍奇金淋巴瘤

Richter 转化的 HL 临床侵袭性不若 Richter 转化的 DLBCL，但其预后也较原发性 HL 更差。^{219,220,257} Richter 转化的 HL 患者，应按霍奇金淋巴瘤 NCCN Guidelines 所述进行治疗。ABVD（多柔比星、博来霉素、长春碱、达卡巴嗪）是最常用的方案，其 ORR 为 68%，ABVD 方案后实现 CR 是 Richter 转化 HL 患者存活的最重要预测因素。²⁵⁸⁻²⁶⁰

CLL-PLL 或加速期 CLL

因尚未确定最佳管理方法，推荐治疗选择为参加临床试验。在缺乏合适临床试验的情况下，应基于患者是否伴有 del(17p) 或 TP53 突变，采用所述的可选 CLL/SLL 治疗方案，对 CLL-PLL 患者进行治疗。

支持治疗

感染

感染性并发症是因免疫球蛋白水平进行性下降（低丙种球蛋白血症）所致，在既往经治 CLL 患者中更为普遍。^{261,262} 既往接受过多种治疗的氟达拉滨难治性 CLL 患者发生严重感染的易感性很高。²⁶³

IVIG 能够显著减少感染发生率，但 OS 无改善。²⁶⁴⁻²⁶⁸ 对于血清 IVIG <500 mg/dL 和需要静脉注射抗生素或住院治疗的反复鼻窦及肺部感染的特定患者，建议监测 IVIG 水平、每月给予 IVIG（0.3 – 0.5 g/kg，以维持最低水平约 500 mg/dL）。

抗感染预防也适合用于因给定治疗方案而对特定感染易感的患者。对于在治疗期间及之后接受嘌呤类似物或含苯达莫司汀化学免疫疗法、艾代拉里斯、皮质类固醇和/或阿仑单抗治疗的患者，推荐抗感染预防（使用阿昔洛韦或等效物预防疱疹病毒，磺胺甲恶唑甲氧苄啶或等效物预防 PJP）。



NCCN Guidelines 版本 3.2023

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤

建议所有患者每年注射流感疫苗，每 5 年注射肺炎球菌疫苗。²⁶⁹ 所有活疫苗均应避免使用。CLL 患者对流感疫苗的反应较差，应当告知他们即使进行过疫苗接种，也应当在流感季节多加小心。研究显示，与单纯多糖疫苗相比，蛋白和联合疫苗能诱导出更好的反应。^{270,271}

基于 mRNA 的疫苗在免疫能力强的个体中显示出对抗 SARS-CoV-2 感染 (COVID-19) 的安全性和有效性。²⁷² 评估这些疫苗在血液系统恶性肿瘤患者中的安全性和有效性的研究报告称，无论治疗状态如何，CLL/SLL 患者的血清转化率较低，抗体反应降低。²⁷³⁻²⁷⁷ 针对刺突蛋白的抗体滴度与该人群的保护性免疫之间的相关性（如有）尚未确定，任何保护的持续时间也尚不清楚。²⁷⁸ 因此，不能就抗体检测或基于抗体检测结果的行动提出建议。此外，在 COVID-19 疫苗接种后，没有评估细胞免疫的检测手段。在没有实验室测试来确认对疫苗接种的免疫反应的情况下，已经接种 COVID-19 疫苗的 CLL/SLL 患者应采取对未接种疫苗者建议的预防措施，如佩戴口罩、保持社交距离及勤洗手，直到有额外的数据进一步阐明其风险。²⁷⁸ 有关其他一般更新信息，请参阅 [NCCN：癌症和 COVID-19 疫苗接种](#)。

乙型肝炎病毒再激活

有报告显示，接受化疗 ± 免疫制剂治疗的患者中发生 HBV 再激活。^{279,280} 也有报告显示，接受阿仑单抗、依鲁替尼和艾代拉里斯治疗的患者发生 HBV 再激活。HBV 携带者发生 HBV 再激活的风险较高。在接受含抗 CD20 mAb 的治疗方案（包括利妥昔单抗、奥比妥珠单抗或奥法木单抗）的患者中，发生过与 HBV 再激活相关的暴发型肝炎、肝功能衰竭和死亡。²⁸¹ 接受 IVIG 的患者可能由于 IVIG 治疗而成为 HBcAb 阳性。²⁸²

建议对接受抗 CD20 mAb、阿仑单抗、嘌呤类似物、依鲁替尼和艾代拉里斯治疗的高危患者进行抗病毒预防和监测。建议 HBsAg 阳性并接受抗淋巴瘤治疗的患者采用恩替卡韦预防性抗病毒治疗。恩替卡韦在预防利妥昔单抗相关 HBV 再激活方面比拉米夫定更有效。^{283,284} 由于产生耐药性的风

险，应避免拉米夫定预防性治疗。尚未确定合适的预防性治疗持续时间，但专家组建议监测和抗病毒预防应持续至治疗结束之后长达 12 个月。²⁸⁵

巨细胞病毒再激活

临床医生应了解接受含氟达拉滨的化学免疫疗法、艾代拉里斯或阿仑单抗治疗的患者 CMV 再激活的风险很高。使用定量 PCR 监测 CMV 病毒血症（至少 2 至 3 周）是否存在管理 CMV 再激活的有效方法。²⁸⁶ 目前的常规实践包括预防性更昔洛韦治疗（如果存在 CMV 病毒血症）或更昔洛韦（如果在治疗期间发现病毒载量增加）。^{287,288} 必要时，请传染病专家协助诊治。

自身免疫性血细胞减少症

自身免疫性溶血性贫血 (AIHA)、免疫介导的血小板减少症（亦称免疫性血小板减少性紫癜 [ITP]）和纯红细胞再生障碍性贫血 (PRCA) 是 CLL 患者中最为常见的自身免疫性血细胞减少症。^{289,290} 建议患者进行骨髓检查，以验证对自身免疫性血细胞减少症的诊断。

尽管直接抗球蛋白试验 (DAT) 已被用于诊断 AIHA，但是大多数 AIHA 患者 DAT 为阴性，所以需要另外的标志物（如结合珠蛋白降低、网织红细胞和 LDH 升高）以确诊 AIHA。²⁹¹ 晚期疾病、非突变 *IGHV*、血清 β 2-微球蛋白水平升高和 ZAP-70 高表达的患者发生 AIHA 的风险也较高。²⁹¹⁻²⁹⁴ 嘌呤类似物为基础的治疗与 AIHA 的发生相关。最近的研究报告显示，氟达拉滨或苯丁酸氮芥治疗的患者 AIHA 发病率高于接受以氟达拉滨为基础的联合方案的患者。^{291,295} AIHA 患者并没有被禁止使用含氟达拉滨的联合治疗方案。不管怎样，患者应得到密切观察，并且那些怀疑具有氟达拉滨相关 AIHA 史的患者应避免氟达拉滨治疗。

无论常见的临床预后指标如何，CLL 患者发生 ITP 后的生存率均较低。²⁹⁶ 高白细胞 (WBC) 计数、非突变 *IGHV*、DAT 阳性和 ZAP-70 阳性与 CLL 患者发生 ITP 相关。²⁹⁶



在大多数情况下，AIHA 和 ITP 均可用皮质类固醇进行治疗。对于皮质类固醇难治性病例，应给予 IVIG、环孢素²⁹⁷ 和脾切除治疗。利妥昔单抗对治疗自身免疫性血细胞减少症患者同样有效。²⁹⁸⁻³⁰² FDA 已批准艾曲波帕和罗米司亭用于治疗类固醇、IVIG 和脾切除术难治性 ITP 患者的血小板减少症，也发现这两种药物可有效治疗标准治疗难治的 CLL 相关性 ITP。³⁰³⁻³⁰⁷

PRCA 在 CLL 患者中不太常见。可以使用皮质类固醇、环磷酰胺、环孢素或抗胸腺细胞球蛋白对 PRCA 进行治疗。²⁹⁰ 皮质类固醇在 PRCA 治疗方面往往逊于 ITP 或 AIHA。对于难治性患者，必要时进行异基因 HCT 治疗。同样建议对所有 PRCA 患者进行细小病毒 B19 检测，因为 IVIG 对有细小病毒 B19 感染证据的患者通常疗效良好。²⁹⁰

燃瘤反应

来那度胺相关的燃瘤反应通常表现为痛性淋巴结增大，可伴有淋巴细胞增多、脾脏增大、低热、皮疹和/或骨痛。⁷¹ 复发性或难治性 CLL 患者采用多发性骨髓瘤患者所用来那度胺 25 mg 起始剂量，导致毒性反应过强（燃瘤反应、肿瘤溶解和骨髓抑制）。³⁰⁸ 复发性或难治性 CLL 患者以较低剂量（5、10 或 15 mg/天）开始使用来那度胺，随后以 5 mg 剂量递增，直至最高 25 mg/天时，患者耐受性可接受。³⁰⁹

对于出现燃瘤反应的患者，专家组建议采用类固醇治疗淋巴结肿大和炎症，使用抗组胺药治疗皮疹/瘙痒。可考虑对伴巨块淋巴结 (>5 cm) 的患者在治疗的前 10 - 14 天使用类固醇预防燃瘤反应。如果接受联合治疗方案的患者在开始使用来那度胺前先予抗 CD20 mAb 至少 1 周，则严重燃瘤反应通常比较罕见。

静脉血栓栓塞性疾病

来那度胺也可能与 CLL/SLL 患者静脉血栓栓塞 (VTE) 有关。^{310,311} 对于基线血小板计数极高的患者，可考虑每日服用小剂量阿司匹林（81 mg 每天一次）预防。如患者已经使用华法林等抗凝剂，则不需要阿司匹林。但是应该注意，这些建议与静脉血栓性疾病 NCCN Guidelines 的内容不同，后者关于来那度胺相关性 VTE 的建议仅适用于多发性骨髓瘤患者。

肿瘤溶解综合征

认为巨块型淋巴结、小分子抑制剂治疗后疾病进展，以及接受化学免疫疗法、维奈托克、来那度胺和奥比妥珠单抗治疗的患者为 TLS 高危人群。对于这些患者，应考虑算法支持治疗部分中所述的 TLS 预防。应该依据 CSLL-G 中所述，治疗与维奈托克疗法相关的 TLS。

关于抗 CD20 单克隆抗体治疗不耐受的治疗

在接受抗 CD20 mAb 治疗的患者中，可能发生诸如粘膜皮肤反应之类的罕见并发症，包括副肿瘤性天疱疮、史蒂文斯 - 约翰逊综合征、苔藓样皮炎、水泡性皮炎和中毒性表皮坏死松解症。建议咨询皮肤科医师以治疗这些并发症。

如果以前采取利妥昔单抗治疗的过程中未出现严重输注反应，则可采用 90 分钟以上的快速输注治疗。对于所选抗 CD20 mAb 治疗（利妥昔单抗、奥比妥珠单抗或奥法木单抗）出现上述严重反应的患者，不推荐使用相同的抗 CD20 mAb 进行再激发。一些数据（基于临床经验）表明，对特定抗 CD20 mAb 治疗出现过严重反应的患者，可以耐受另一种抗 CD20 mAb 替代方案；但是，目前尚不清楚这种替代方案是否具有相同的复发风险。^{312,313}



基于 SAWYER 试验的结果，FDA 批准将利妥昔单抗和人透明质酸酶皮下注射用于治疗 CLL 患者，该试验表明，与氟达拉滨和环磷酰胺联合给药时，皮下注射利妥昔单抗（利妥昔单抗与重组人透明质酸酶）的药物代谢动力学特征与利妥昔单抗 IV 相似。³¹⁴ 对于经静脉通路接受至少一剂全剂量利妥昔单抗且未出现严重不良反应的患者，利妥昔单抗和人透明质酸酶皮下注射可替代利妥昔单抗静脉注射。

总结

CLL/SLL 一线治疗的选择应基于疾病分期、del(17p) 及 TP53 突变存在与否、IGHV 突变状态（如考虑化学免疫疗法）、患者年龄、体能状态、合并症情况以及药物的毒性特征。应仔细评估连续疗程与固定疗程治疗方法的获益/风险。此外，既往一线治疗的类型、缓解持续时间、获得性治疗耐药等也是复发性/难治性 CLL/SLL 治疗选择的重要因素。

依鲁替尼和阿卡替尼 ± 奥比妥珠单抗是所有患者（包括高危亚组在内，例如伴 del(11q) 或 del(17p)/TP53 突变及 IGHV 未突变）的首选一线治疗选择。维奈托克 + 奥比妥珠单抗方案是所有患者（包括伴 del(17p)/TP53 突变的患者）免化疗的有效固定疗程一线治疗选择。对于 65 岁以下并且

IGHV 突变的未经治 CLL 患者，FCR 是首选方案，因为它提供了明确的疗程，大多数接受一线 FCR 治疗的伴 IGHV 突变的 CLL 患者预计 PFS 超过 10 年，且其疾病有可能治愈。

依鲁替尼、阿卡替尼、泽布替尼和维奈托克 ± 利妥昔单抗是二线及后续治疗的首选治疗方案。阿卡替尼和也泽布替尼也可有效治疗依鲁替尼不耐受的患者。维奈托克可有效治疗既往接受 BCRI（依鲁替尼或艾代拉里斯）治疗后的复发性/难治性 CLL。治疗的最佳顺序尚未明确。

CLL 组织学转化为更具侵袭性的淋巴瘤与预后不良相关。准确诊断组织学转化、参加评估靶向组织学转化发病机制中所涉及特定遗传异常的新药的临床试验，将改善组织学转化患者的临床结果。

开始治疗后，对 AE 进行密切监测、对治疗相关并发症给予支持治疗，应成为 CLL/SLL 治疗的组成部分。



NCCN Guidelines 版本 3.2023

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤

表 1：小分子抑制剂治疗初治 CLL/SLL 的 III 期随机研究

此表最近更新：2022 年 6 月 3 日

试验	方案	患者人数	患者特征	中位随访	ORR	PFS	OS
ELEVATE-TN ¹²⁰	阿卡替尼	179 [del(17p) 和/或突变的 TP53, n = 23]	≥65 岁或 <65 岁伴合并症 (CIRS >6; CrCl <70 mL/min) ; ECOG PS ≤ 2 且血液、 肝和肾功能足够	48 个月	90% (11% CR)	78% (HR: 0.19; P < 0.0001)	88%
	阿卡替尼 + 奥比妥珠单抗	179 [del(17p) 和/或突变的 TP53, n = 25]			96% (31% CR)	87% (HR: 0.10; P < 0.0001)	93%
	苯丁酸氮芥 + 奥比妥珠单抗	177 [del(17p) 和/或突变的 TP53, n = 25]			83% (13% CR)	25%	88%
RESONATE-2 ¹²²	依鲁替尼	136	≥65 岁 (不伴 del17p)	7 年	92% (34% CR)	6.5 年 PFS: 61%	6.5 年 OS: 78%
	苯丁酸氮芥	133			37%	6.5 年 PFS: 9%	NR
联盟北美组间研究 (A041202) ^{22,23}	依鲁替尼	182	≥65 岁	55 个月	93% (7% CR)	4 年: 76%	4 年: 85%
	依鲁替尼 + 利妥昔单抗	182			94% (12% CR)	4 年: 76%	4 年: 86%
	苯达莫司汀 + 利妥昔单抗	183			81% (26% CR)	4 年: 47%	4 年: 84%
E1912 研究 ¹²⁵	依鲁替尼 + 利妥昔单抗	354	≤70 岁	34 个月	96% (17% CR)	3 年: 89%	3 年: 99%
	FCR	175			81% (30% CR)	3 年: 73%	3 年: 92%
FLAIR ¹²⁶	依鲁替尼 + 利妥昔单抗	386	中位年龄 62 岁 (34% >65 岁) ; > 75 岁或 del17p 细胞 > 20% 的患 者被排除	53 个月	-	中位 PFS: 未达到	2 组之间的 OS 没有差异 (HR: 1.01; P = 0.956)
	FCR	385			-	中位 PFS: 67 个月	
ILLUMINATE ¹³²	依鲁替尼 + 奥比妥珠单抗	113	≥65 岁或 <65 岁伴合并症 (CIRS >6; CrCl <70 mL/min)	31 个月	88% (20% CR)	中位值: 未达到 (30 个月: 79%)	中位值: 未达到 (30 个月: 86%)
	苯丁酸氮芥 + 奥比妥珠单抗	116			73% (8% CR)	中位值: 19 个月 (30 个月: 31%)	中位值: 未达到 (30 个月: 85%)
SEQUOIA ¹²³ (不伴 del 17p)	泽布替尼	241 (突变的 TP53, n = 15)	≥65 岁或不适合 FCR 治疗 (CIRS >6; CrCl <70 mL/min 或 2 年内有重度或多重感染史) 中位年龄 70 岁	24 个月	95% (7% CR)	86% (HR: 0.42; P < 0.0001)	94%
	苯达莫司汀 + 利妥昔单抗	238 (突变的 TP53, n = 13)			85% (15% CR)	70%	95%
SEQUOIA ¹⁴² (伴 del 17p)	泽布替尼 (非随机队列)	109		18 个月	95% (3% CR)	89%	95%
CLL14 ¹¹⁸	维奈托克 + 奥比妥珠单抗	216 [del(17p), n = 17; 缺失 或突变的 TP53, n = 25]	≥65 岁伴合并症 (CIRS >6; CrCl <70 mL/min)	40 个月	85% (50% CR)	3 年 PFS: 82% (HR: 0.31; P < 0.0001)	中位值: 两组均未达到 (HR: 1.03; P < 0.92)
	苯丁酸氮芥 + 奥比妥珠单抗	216 [del(14p), n = 17; 缺失 或突变的 TP53, n = 24]			71% (23% CR)	3 年 PFS: 50%	



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines 版本 3.2023

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤

表 2. 小分子抑制剂治疗复发性/难治性 CLL/SLL 的 III 期随机研究

此表最近更新：2022 年 6 月 3 日

试验	方案	患者人数	患者特征	中位随访	ORR	PFS	OS
升结肠 ¹⁴⁸	阿卡替尼	155 [del(17p), n = 28; 突变的 TP53, n = 39]	中位年龄 67-68 岁, ECOG PS ≤2, 血液、 肝和肾功能足够	36 个月	83%	中位 PFS: 未达到 36 个月 PFS: 63% (HR: 0.29; P < 0.0001)	36 个月: 80%
	研究者的选择 (艾代拉里斯 + 利妥昔单抗 [IdR] 或 苯达莫司汀 + 利妥昔单 抗 [BR])	155 (IdR, n=119; BR, n=36); [del(17p), n = 21; 突变的 TP53, n = 34]			85%	中位 PFS: 17 个月 36 个月 PFS: 21%	36 个月: 73%
RESONATE ¹⁴⁹	依鲁替尼	195 [del(17p), n = 63; 突变的 TP53, n = 79]	中位年龄 67 岁	74 个月	91% (11% CR)	中位 PFS: 44 个月 60 个月 PFS: 40%	中位值: 68 个月
	奥法木单抗	196 [del(17p), n = 64; 突变的 TP53, n = 68]			-	中位 PFS: 8 个月 60 个月 PFS: 3%	中位值: 65 个月
ELEVATE-RR ¹⁵¹	阿卡替尼	268	≥18 岁; ECOG PS ≤2 且 存在 del(17p) 和/或 del(11q)	41 个月	81% (3% CR)	中位 PFS: 38 个月 (两个治疗组)	中位值: 两组均未达到
	依鲁替尼	265			77% (4% CR)		
ALPINE ¹⁵⁵	泽布替尼	207 [del(17p) 和/或突变的 TP53, n = 41]	中位年龄 67 岁; ECOG PS ≥1; 复发性/难治 性疾病接受过 ≥1 次既往全 身治疗	15 个月	78% (2% CR)	12 个月: 95% (HR: 0.40; P = 0.0007)	12 个月: 97%
	依鲁替尼	208 [del(17p) 和/或突变的 TP53, n = 38]			63% (1% CR)	12 个月: 84%	12 个月: 93%
MURANO ⁸⁶	维奈托克 + 利妥昔单抗	194 [del(17p), n = 46; 突变的 TP53, n = 48]	≥18 岁; ECOG PS 0 - 1; 需要治疗的复发性/难治性疾 病, 骨髓、肝和肾功能足够	59 个月	92% (8% CR)	中位 PFS: 54 个月 (HR: 0.19; P < 0.0001)	5 年 OS: 82% (HR: 0.40; P < 0.0001)
	苯达莫司汀 + 利妥昔单抗	195 [del(17p), n = 46; 突变的 TP53, n = 51]			72% (4% CR)	中位 PFS: 17 个月	5 年 OS: 62%
III 期试验 ¹⁵⁷	艾代拉里斯 + 利妥昔单抗	110	CIRS>6, 肾功能不全和/或 骨髓储备差因而无法使用 化学免疫疗法	18 个月	84%	中位值: 19 个月	中位值: 41 个月 (2 年: 70%)
	安慰剂 + 利妥昔单抗	110			16%	中位值: 6.5 个月	中位值: 35 个月 (2 年: 52%)
DUO ¹⁵⁸	度维利塞	160	中位年龄 69 岁	22 个月	74%	中位值: 13 个月 (1 年: 60%)	中位值: 无法评估; 1 年 OS 率估计值: 两 组均为 86%
	奥法木单抗	159			45%	中位值: 10 个月 (1 年: 39%)	



NCCN Guidelines 版本 3.2023

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤

表 3. BTKi 的不良事件

此表最近更新：2022 年 6 月 3 日

不良事件	初治 CLL			复发性/难治性 CLL			
	ELEVATE-TN ¹²⁰	RESONATE-2 ¹²¹	SEQUOIA ¹⁴²	ELEVATE-RR ¹⁵¹		ALPINE ¹⁵⁵	
	阿卡替尼	依鲁替尼	泽布替尼	阿卡替尼	依鲁替尼	泽布替尼	依鲁替尼
最常见不良事件（所有级别）							
腹泻	40%	50%	16%	35%	46%	17%	19%
头痛	38%	-	8%	35%	20%	NR	NR
咳嗽	22%	36%	NR	29%	21%	13%	6%
疲劳	22%	36%	10%	20%	17%	-	-
关节痛	20%	26%	11%	16%	23%	9%	14%
贫血	-	26%	4%	22%	19%	13%	15%
中性粒细胞减少症	12%	13%（≥3 级）	18%	21%	25%	28%	22%
特别关注的不良事件 (AESI)							
心房颤动/扑动							
所有分级	6%	16%	3%	9%	16%	2.5%	10%
≥3 级	1%	5%	<1%	5%	3%	1%	2%
出血							
所有分级	42%	NR	45%	38%	51%	36%	36%
≥3 级	3%	NR	4%	-	-	3%	3%
大出血							
所有分级	4%	11%	5%	-	-	3%	4%
≥3 级	3%	7%	4%	-	-	3%	3%
高血压							
所有分级	7%	23%	14%	9%	23%	17%	16%
≥3 级	3%	8%	6%	4%	9%	11%	11%
感染							
所有分级	74%	26%	62%	-	-	60%	63%
≥3 级	16%	-	16%	-	-	13%	18%



NCCN Guidelines 版本 3.2023

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤

表 4：针对 Richter 转化的化学免疫疗法

此表最近更新：2022 年 6 月 3 日

方案	患者人数	中位随访	ORR	中位 PFS	OS
RCHOP ²⁴⁴	15	69 个月	67% (7% CR)	10 个月	中位值：21 个月
REPOCH ²⁴⁵	46	39 个月	39%	4 个月	中位值：6 个月
R-hyperCVAD ²⁴⁷	30	8 个月	43% (27% CR)	-	1 年 OS 率：28%
OFAR ²⁴⁸	20	9 个月	50%	-	6 个月 OS 率： 53%
改良 OFAR ²⁴⁹	35	26 个月	39% (7% CR)	-	中位值：7 个月 2 年 OS 率：20%





参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin 2022;72:7-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35020204>.
2. Tsimberidou AM, Wen S, O'Brien S, et al. Assessment of chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma by absolute lymphocyte counts in 2,126 patients: 20 years of experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. J Clin Oncol 2007;25:4648-4656. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17925562>.
3. PubMed Overview. Accessed on May 16, 2022. . Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/>.
4. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood 1975;46:219-234. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1139039>.
5. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer 1981;48:198-206. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7237385>.
6. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014;32:3059-3068. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113753>.
7. Damle RN, Wasil T, Fais F, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999;94:1840-1847. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10477712>.
8. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, et al. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999;94:1848-1854. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10477713>.
9. Tobin G, Thunberg U, Johnson A, et al. Somatic mutated Ig V(H)3-21 genes characterize a new subset of chronic lymphocytic leukemia. Blood 2002;99:2262-2264. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11877310>.
10. Oscier DG, Gardiner AC, Mould SJ, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in CLL: clinical stage, IGVH gene mutational status, and loss or mutation of the p53 gene are independent prognostic factors. Blood 2002;100:1177-1184. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12149195>.
11. Krober A, Seiler T, Benner A, et al. V(H) mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2002;100:1410-1416. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12149225>.
12. Krober A, Bloehdorn J, Hafner S, et al. Additional genetic high-risk features such as 11q deletion, 17p deletion, and V3-21 usage characterize discordance of ZAP-70 and VH mutation status in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2006;24:969-975. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418492>.
13. Oscier D, Wade R, Davis Z, et al. Prognostic factors identified three risk groups in the LRF CLL4 trial, independent of treatment allocation. Haematologica 2010;95:1705-1712. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20511662>.
14. 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 2016;127:208-215. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26486789>.



15. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2016;127:303-309. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26492934>.

16. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. 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;17:928-942. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27216274>.

17. Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1910-1916. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11136261>.

18. Tsimberidou AM, Tam C, Abruzzo LV, et al. Chemoimmunotherapy may overcome the adverse prognostic significance of 11q deletion in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2009;115:373-380. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19117034>.

19. Rossi D, Cerri M, Deambrogi C, et al. The prognostic value of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia is independent of Del17p13: implications for overall survival and chemorefractoriness. *Clin Cancer Res* 2009;15:995-1004. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188171>.

20. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:4473-4479. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20697090>.

21. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood* 2014;123:3247-3254. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24652989>.

22. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med* 2018;379:2517-2528. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30501481>.

23. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Long-term results of Alliance A041202 show continued advantage of ibrutinib-based regimens compared with bendamustine plus rituximab (BR) chemoimmunotherapy [abstract]. *Blood* 2021;138:Abstract 639. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-153146>.

24. Stilgenbauer S, Sander S, Bullinger L, et al. Clonal evolution in chronic lymphocytic leukemia: acquisition of high-risk genomic aberrations associated with unmutated VH, resistance to therapy, and short survival. *Haematologica* 2007;92:1242-1245. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17666364>.

25. Tam CS, Shanafelt TD, Wierda WG, et al. De novo deletion 17p13.1 chronic lymphocytic leukemia shows significant clinical heterogeneity: The M. D. Anderson and Mayo Clinic experience. *Blood* 2009;114:957-964. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414856>.

26. Van Dyke DL, Werner L, Rassenti LZ, et al. The Dohner fluorescence in situ hybridization prognostic classification of chronic lymphocytic leukaemia (CLL): the CLL Research Consortium experience. *Br J Haematol* 2016;173:105-113. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26848054>.

27. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine and rituximab produces extended overall survival and progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of CALGB study 9712. *J Clin Oncol* 2011;29:1349-1355. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21321292>.

28. Bulian P, Shanafelt TD, Fegan C, et al. CD49d is the strongest flow cytometry-based predictor of overall survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2014;32:897-904. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24516016>.



29. Baumann T, Delgado J, Santacruz R, et al. CD49d (ITGA4) expression is a predictor of time to first treatment in patients with chronic lymphocytic leukaemia and mutated IGHV status. *Br J Haematol* 2016;172:48-55. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26559905>.

30. Dal Bo M, Bulian P, Bomben R, et al. CD49d prevails over the novel recurrent mutations as independent prognosticator of overall survival in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2016;30:2011-2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27109509>.

31. Strati P, Parikh SA, Chaffee KG, et al. CD49d associates with nodal presentation and subsequent development of lymphadenopathy in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2017;178:99-105. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28386906>.

32. Gooden CE, Jones P, Bates R, et al. CD49d shows superior performance characteristics for flow cytometric prognostic testing in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Cytometry B Clin Cytom* 2018;94:129-135. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27221715>.

33. Del Poeta G, Maurillo L, Venditti A, et al. Clinical significance of CD38 expression in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2001;98:2633-2639. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11675331>.

34. Ibrahim S, Keating M, Do KA, et al. CD38 expression as an important prognostic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2001;98:181-186. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11418478>.

35. Gentile M, Mauro FR, Calabrese E, et al. The prognostic value of CD38 expression in chronic lymphocytic leukaemia patients studied prospectively at diagnosis: a single institute experience. *Br J Haematol* 2005;130:549-557. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16098069>.

36. Crespo M, Bosch F, Villamor N, et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic

lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:1764-1775. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12724482>.

37. Wiestner A, Rosenwald A, Barry TS, et al. ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome, and distinct gene expression profile. *Blood* 2003;101:4944-4951. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12595313>.

38. Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, et al. ZAP-70 expression and prognosis in chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 2004;363:105-111. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14726163>.

39. Rassenti LZ, Huynh L, Toy TL, et al. ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2004;351:893-901. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15329427>.

40. Del Principe MI, Del Poeta G, Buccisano F, et al. Clinical significance of ZAP-70 protein expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006;108:853-861. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16601244>.

41. Rassenti LZ, Jain S, Keating MJ, et al. Relative value of ZAP-70, CD38, and immunoglobulin mutation status in predicting aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;112:1923-1930. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18577710>.

42. Corcoran M, Parker A, Orchard J, et al. ZAP-70 methylation status is associated with ZAP-70 expression status in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2005;90:1078-1088. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16079107>.

43. Claus R, Lucas DM, Stilgenbauer S, et al. Quantitative DNA methylation analysis identifies a single CpG dinucleotide important for ZAP-70 expression and predictive of prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2012;30:2483-2491. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22564988>.



44. Claus R, Lucas DM, Ruppert AS, et al. Validation of ZAP-70 methylation and its relative significance in predicting outcome in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2014;124:42-48. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24868078>.

45. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, et al. Characteristics associated with important clinical end points in patients with chronic lymphocytic leukemia at initial treatment. *J Clin Oncol* 2009;27:1637-1643. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224852>.

46. Thompson PA, O'Brien SM, Xiao L, et al. beta2 -microglobulin normalization within 6 months of ibrutinib-based treatment is associated with superior progression-free survival in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2016;122:565-573. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26588193>.

47. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, et al. Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2007;109:4679-4685. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17299097>.

48. Shanafelt TD, Jenkins G, Call TG, et al. Validation of a new prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2009;115:363-372. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19090008>.

49. Molica S, Mauro FR, Callea V, et al. The utility of a prognostic index for predicting time to first treatment in early chronic lymphocytic leukemia: the GIMEMA experience. *Haematologica* 2010;95:464-469. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19903673>.

50. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, et al. Multivariable model for time to first treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29:4088-4095. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969505>.

51. Visentin A, Facco M, Frezzato F, et al. Integrated CLL scoring system, a new and simple index to predict time to treatment and overall survival in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma*

Leuk 2015;15:612-620 e611-615. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26233718>.

52. International CLLIPIwg. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2016;17:779-790. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27185642>.

53. Gentile M, Shanafelt TD, Mauro FR, et al. Predictive value of the CLL-IPI in CLL patients receiving chemo-immunotherapy as first-line treatment. *Eur J Haematol* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30039576>.

54. Condoluci A, Terzi di Bergamo L, Langerbeins P, et al. International prognostic score for asymptomatic early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2020;135:1859-1869. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32267500>.

55. Dreger P, Schnaiter A, Zenz T, et al. TP53, SF3B1, and NOTCH1 mutations and outcome of allotransplantation for chronic lymphocytic leukemia: six-year follow-up of the GCLLSG CLL3X trial. *Blood* 2013;121:3284-3288. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23435461>.

56. Schnaiter A, Paschka P, Rossi M, et al. NOTCH1, SF3B1, and TP53 mutations in fludarabine-refractory CLL patients treated with alemtuzumab: results from the CLL2H trial of the GCLLSG. *Blood* 2013;122:1266-1270. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23821658>.

57. Messina M, Del Giudice I, Khiabanian H, et al. Genetic lesions associated with chronic lymphocytic leukemia chemo-refractoriness. *Blood* 2014;123:2378-2388. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24550227>.

58. Nadeu F, Delgado J, Royo C, et al. Clinical impact of clonal and subclonal TP53, SF3B1, BIRC3, NOTCH1, and ATM mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2016;127:2122-2130. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26837699>.



59. Blakemore SJ, Clifford R, Parker H, et al. Clinical significance of TP53, BIRC3, ATM and MAPK-ERK genes in chronic lymphocytic leukaemia: data from the randomised UK LRF CLL4 trial. *Leukemia* 2020;34:1760-1774. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32015491>.

60. Tausch E, Beck P, Schlenk RF, et al. Prognostic and predictive role of gene mutations in chronic lymphocytic leukemia: results from the pivotal phase III study COMPLEMENT1. *Haematologica* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31919090>.

61. Rossi D, Rasi S, Spina V, et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2013;121:1403-1412. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23243274>.

62. Ahn IE, Farber CM, Davids MS, et al. Early progression of disease as a predictor of survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv* 2017;1:2433-2443. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29296893>.

63. Ahn IE, Tian X, Ipe D, et al. Prediction of outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib: Development and validation of a four-factor prognostic model. *J Clin Oncol* 2021;39:576-585. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33026937>.

64. Soumerai JD, Ni A, Darif M, et al. Prognostic risk score for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia treated with targeted therapies or chemoimmunotherapy: a retrospective, pooled cohort study with external validations. *Lancet Haematol* 2019;6:e366-e374. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31109827>.

65. Thompson PA, O'Brien SM, Wierda WG, et al. Complex karyotype is a stronger predictor than del(17p) for an inferior outcome in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia patients treated with ibrutinib-based regimens. *Cancer* 2015;121:3612-3621. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26193999>.

66. Le Bris Y, Struski S, Guieze R, et al. Major prognostic value of complex karyotype in addition to TP53 and IGHV mutational status in first-line chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol* 2017;35:664-670. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27678008>.

67. Puiggros A, Collado R, Calasanz MJ, et al. Patients with chronic lymphocytic leukemia and complex karyotype show an adverse outcome even in absence of TP53/ATM FISH deletions. *Oncotarget* 2017;8:54297-54303. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28903342>.

68. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. *Blood* 2019;133:1205-1216. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30602617>.

69. Woyach JA, Ruppert AS, Guinn D, et al. BTK(C481S)-Mediated Resistance to Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2017;35:1437-1443. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28418267>.

70. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018;131:2745-2760. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29540348>.

71. Chanan-Khan A, Miller KC, Lawrence D, et al. Tumor flare reaction associated with lenalidomide treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia predicts clinical response. *Cancer* 2011;117:2127-2135. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21523725>.

72. Woyach JA, Smucker K, Smith LL, et al. Prolonged lymphocytosis during ibrutinib therapy is associated with distinct molecular characteristics and does not indicate a suboptimal response to therapy. *Blood* 2014;123:1810-1817. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24415539>.



73. Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, et al. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2012;30:2820-2822. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22778323>.

74. Logan AC, Gao H, Wang C, et al. High-throughput VDJ sequencing for quantification of minimal residual disease in chronic lymphocytic leukemia and immune reconstitution assessment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:21194-21199. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22160699>.

75. Rawstron AC, Fazi C, Agathangelidis A, et al. A complementary role of multiparameter flow cytometry and high-throughput sequencing for minimal residual disease detection in chronic lymphocytic leukemia: an European Research Initiative on CLL study. *Leukemia* 2016;30:929-936. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26639181>.

76. Aw A, Kim HT, Fernandes SM, et al. Minimal residual disease detected by immunoglobulin sequencing predicts CLL relapse more effectively than flow cytometry. *Leuk Lymphoma* 2018;59:1986-1989. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29164966>.

77. Thompson PA, Srivastava J, Peterson C, et al. Minimal residual disease undetectable by next-generation sequencing predicts improved outcome in CLL after chemoimmunotherapy. *Blood* 2019;134:1951-1959. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31537528>.

78. Rawstron AC, Bottcher S, Letestu R, et al. Improving efficiency and sensitivity: European Research Initiative in CLL (ERIC) update on the international harmonised approach for flow cytometric residual disease monitoring in CLL. *Leukemia* 2013;27:142-149. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23041722>.

79. Raponi S, Della Starza I, De Propriis MS, et al. Minimal residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukaemia patients. A comparative analysis of flow cytometry and ASO IgH RQ-PCR. *Br J Haematol* 2014;166:360-368. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24735016>.

80. Rawstron AC, Kreuzer KA, Soosapilla A, et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project. *Cytometry B Clin Cytom* 2018;94:121-128. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29024461>.

81. Wierda WG, Rawstron A, Cymbalista F, et al. Measurable residual disease in chronic lymphocytic leukemia: expert review and consensus recommendations. *Leukemia* 2021;35:3059-3072. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34168283>.

82. Kovacs G, Robrecht S, Fink AM, et al. Minimal residual disease assessment improves prediction of outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who achieve partial response: Comprehensive analysis of two phase III studies of the German CLL Study Group. *J Clin Oncol* 2016;34:3758-3765. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27573660>.

83. Thompson PA, Peterson CB, Strati P, et al. Serial minimal residual disease (MRD) monitoring during first-line FCR treatment for CLL may direct individualized therapeutic strategies. *Leukemia* 2018;32:2388-2398. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29769624>.

84. Al-Sawaf O, Zhang C, Lu T, et al. Minimal residual disease dynamics after venetoclax-obinutuzumab treatment: Extended off-treatment follow-up from the randomized CLL14 study. *J Clin Oncol* 2021;39:4049-4060. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34709929>.

85. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, et al. Fixed duration of venetoclax-rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia eradicates minimal residual disease and prolongs survival: Post-treatment follow-up of the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol* 2019;37:269-277. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30523712>.



86. Kater AP, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Five-year analysis of murano study demonstrates enduring undetectable minimal residual disease (uMRD) in a subset of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL) patients (Pts) following fixed-duration venetoclax-rituximab (VenR) therapy (Tx) [abstract]. Blood 2020;136:19-21. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2020-136109>.

87. Kater AP, Wu JQ, Kipps T, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia: 4-year results and evaluation of impact of genomic complexity and gene mutations from the MURANO Phase III Study. J Clin Oncol 2020;38:4042-4054. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32986498>.

88. Eichhorst B, Niemann C, Kater AP, et al. A randomized phase III study of venetoclax-based time-limited combination treatments (R_{Ve}, G_{Ve}, G_{IVe}) vs standard chemoimmunotherapy (CIT: FCR/BR) in frontline chronic lymphocytic leukemia (CLL) of fit patients: first co-primary endpoint analysis of the International Intergroup GAIA (CLL13) Trial [abstract]. Blood 2021;138:Abstract 71. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-146161>.

89. Wierda WG, Allan JN, Siddiqi T, et al. Ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia: Primary analysis results from the minimal residual disease cohort of the randomized phase II CAPTIVATE Study. J Clin Oncol 2021;39:3853-3865. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34618601>.

90. Ghia P, Allan JN, Siddiqi T, et al. First-line treatment with ibrutinib (Ibr) plus venetoclax (Ven) for chronic lymphocytic leukemia (CLL): 2-year post-randomization disease-free survival (DFS) results from the minimal residual disease (MRD) cohort of the phase 2 Captivate study [abstract]. Blood 2021;138:Abstract 68. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-144544>.

91. Munir T, Moreno C, Owen C, et al. First prospective data on minimal residual disease (MRD) outcomes after fixed-duration ibrutinib plus venetoclax (Ibr+Ven) versus chlorambucil plus obinutuzumab (Clb+O) for first-line treatment of CLL in elderly or unfit patients: The Glow Study

[abstract]. Blood 2021;138:Abstract 70. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-148666>.

92. Biosimilar and Interchangeable Products. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-and-interchangeable-products>.

93. Biosimilar Development, Review, and Approval. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-development-review-and-approval>.

94. Gutierrez A, Jr., Tschumper RC, Wu X, et al. LEF-1 is a prosurvival factor in chronic lymphocytic leukemia and is expressed in the preleukemic state of monoclonal B-cell lymphocytosis. Blood 2010;116:2975-2983. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20595513>.

95. Palumbo GA, Parrinello N, Fargione G, et al. CD200 expression may help in differential diagnosis between mantle cell lymphoma and B-cell chronic lymphocytic leukemia. Leuk Res 2009;33:1212-1216. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19230971>.

96. Sandes AF, de Lourdes Chauffaille M, Oliveira CR, et al. CD200 has an important role in the differential diagnosis of mature B-cell neoplasms by multiparameter flow cytometry. Cytometry B Clin Cytom 2014;86:98-105. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24243815>.

97. Menter T, Dirnhofer S, Tzankov A. LEF1: a highly specific marker for the diagnosis of chronic lymphocytic B cell leukaemia/small lymphocytic B cell lymphoma. J Clin Pathol 2015;68:473-478. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25713417>.

98. Dicker F, Schnittger S, Haeflacher T, et al. Immunostimulatory oligonucleotide-induced metaphase cytogenetics detect chromosomal aberrations in 80% of CLL patients: A study of 132 CLL cases with correlation to FISH, IgVH status, and CD38 expression. Blood 2006;108:3152-3160. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16840733>.



99. Heerema NA, Byrd JC, Dal Cin PS, et al. Stimulation of chronic lymphocytic leukemia cells with CpG oligodeoxynucleotide gives consistent karyotypic results among laboratories: a CLL Research Consortium (CRC) study. *Cancer Genet Cytogenet* 2010;203:134-140. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21156225>.

100. Davis Z, Forconi F, Parker A, et al. The outcome of chronic lymphocytic leukaemia patients with 97% IGHV gene identity to germline is distinct from cases with <97% identity and similar to those with 98% identity. *Br J Haematol* 2016;173:127-136. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26846718>.

101. Jain P, Nogueras Gonzalez GM, Kanagal-Shamanna R, et al. The absolute percent deviation of IGHV mutation rather than a 98% cut-off predicts survival of chronic lymphocytic leukaemia patients treated with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab. *Br J Haematol* 2018;180:33-40. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29164608>.

102. Tobin G, Thunberg U, Laurell A, et al. Patients with chronic lymphocytic leukemia with mutated VH genes presenting with Binet stage B or C form a subgroup with a poor outcome. *Haematologica* 2005;90:465-469. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15820941>.

103. Morabito F, Shanafelt TD, Gentile M, et al. Immunoglobulin heavy chain variable region gene and prediction of time to first treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia: Mutational load or mutational status? Analysis of 1003 cases. *Am J Hematol* 2018;93:E216-E219. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29984867>.

104. Hamblin TJ, Orchard JA, Ibbotson RE, et al. CD38 expression and immunoglobulin variable region mutations are independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of the disease. *Blood* 2002;99:1023-1029. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11807008>.

105. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2008;359:575-583. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18687638>.

106. Rossi D, Sozzi E, Puma A, et al. The prognosis of clinical monoclonal B cell lymphocytosis differs from prognosis of Rai 0 chronic lymphocytic leukaemia and is recapitulated by biological risk factors. *Br J Haematol* 2009;146:64-75. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19438485>.

107. Marti GE, Rawstron AC, Ghia P, et al. Diagnostic criteria for monoclonal B-cell lymphocytosis. *Br J Haematol* 2005;130:325-332. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16042682>.

108. Rawstron AC, Shanafelt T, Lanasa MC, et al. Different biology and clinical outcome according to the absolute numbers of clonal B-cells in monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL). *Cytometry B Clin Cytom* 2010;78 Suppl 1:S19-23. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20839333>.

109. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-2390. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26980727>.

110. Shanafelt TD, Kay NE, Rabe KG, et al. Brief report: natural history of individuals with clinically recognized monoclonal B-cell lymphocytosis compared with patients with Rai 0 chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27:3959-3963. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19620484>.

111. Gibson SE, Swerdlow SH, Ferry JA, et al. Reassessment of small lymphocytic lymphoma in the era of monoclonal B-cell lymphocytosis. *Haematologica* 2011;96:1144-1152. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21546505>.



112. Conte MJ, Bowen DA, Wiseman GA, et al. Use of positron emission tomography-computed tomography in the management of patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2014;55:2079-2084. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24286263>.

113. Falchi L, Keating MJ, Marom EM, et al. Correlation between FDG/PET, histology, characteristics, and survival in 332 patients with chronic lymphoid leukemia. *Blood* 2014;123:2783-2790. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24615780>.

114. Herling CD, Cymbalista F, Gross-Ophoff-Muller C, et al. Early treatment with FCR versus watch and wait in patients with stage Binet A high-risk chronic lymphocytic leukemia (CLL): a randomized phase 3 trial. *Leukemia* 2020;34:2038-2050. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32071431>.

115. Woyach JA, Ruppert AS, Rai K, et al. Impact of age on outcomes after initial therapy with chemotherapy and different chemoimmunotherapy regimens in patients with chronic lymphocytic leukemia: results of sequential cancer and leukemia group B studies. *J Clin Oncol* 2013;31:440-447. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233702>.

116. Goede V, Cramer P, Busch R, et al. Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials. *Haematologica* 2014;99:1095-1100. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24584349>.

117. Salvi F, Miller MD, Grilli A, et al. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1926-1931. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18811613>.

118. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*

2020;21:1188-1200. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32888452>.

119. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;395:1278-1291. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32305093>.

120. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2022;36:1171-1175. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34974526>.

121. Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia* 2020;34:787-798. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31628428>.

122. Barr PM, Owen C, Robak T, et al. Up to seven years of follow-up in the RESONATE-2 study of first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia [abstract]. *J Clin Oncol* 2021;39:Abstract 7523. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.7523.

123. Tam CS, Giannopoulos K, Jurczak W, et al. SEQUOIA: Results of a phase 3 randomized study of zanubrutinib versus bendamustine + rituximab (BR) in patients with treatment-naïve (TN) chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) [abstract]. *Blood* 2021;138:Abstract 396. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-148457>.

124. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2019;380:2225-2236. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31166681>.



125. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2019;381:432-443. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31365801>.

126. Hillmen P, Pitchford A, Bloor A, et al. Ibrutinib plus rituximab is superior to FCR in previously untreated CLL: Results of the phase III NCRI FLAIR trial [abstract]. *Blood* 2021;138:Abstract 642. Available at:

<https://doi.org/10.1182/blood-2021-152319>.

127. Kutsch N, Bahlo J, Robrecht S, et al. Long term follow-up data and health-related quality of life in frontline therapy of fit patients treated with FCR versus BR (CLL10 trial of the GCLLSG). *Hemasphere* 2020;4:e336. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32072150>.

128. Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. *Haematologica* 2018;103:698-706. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29419437>.

129. Sharman JP, Burke JM, Yimer HA, et al. Phase 2, multicenter GIBB study of obinutuzumab plus bendamustine in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2021;62:791-800. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33243049>.

130. Stilgenbauer S, Bosch F, Ilhan O, et al. Safety and efficacy of obinutuzumab alone or with chemotherapy in previously untreated or relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia patients: Final analysis of the Phase IIIb GREEN study. *Br J Haematol* 2021;193:325-338. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33605445>.

131. Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia* 2015;29:1602-1604. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25634683>.

132. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:43-56. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30522969>.

133. Cazin B, Divine M, Lepretre S, et al. High efficacy with five days schedule of oral fludarabine phosphate and cyclophosphamide in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2008;143:54-59. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18710390>.

134. Dearden CE, Richards S, Else M, et al. A comparison of the efficacy and safety of oral and intravenous fludarabine in chronic lymphocytic leukemia in the LRF CLL4 trial. *Cancer* 2011;117:2452-2460. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24048793>.

135. Rossi JF, van Hoof A, de Boeck K, et al. Efficacy and safety of oral fludarabine phosphate in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2004;22:1260-1267. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051774>.

136. Castro JE, James DF, Sandoval-Sus JD, et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2009;23:1779-1789. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19693094>.

137. Burger JA, Sivina M, Jain N, et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2019;133:1011-1019. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30530801>.

138. Byrd JC, Flynn JM, Kipps TJ, et al. Randomized phase 2 study of obinutuzumab monotherapy in symptomatic, previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2016;127:79-86. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26472752>.



139. Hainsworth JD, Litchy S, Barton JH, et al. Single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2003;21:1746-1751.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12721250>.

140. 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* 2009;114:3382-3391. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19605849>.

141. Ahn IE, Farooqui MZH, Tian X, et al. Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase 2 study. *Blood* 2018;131:2357-2366. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29483101>.

142. Tam CS, Robak T, Ghia P, et al. Zanubrutinib monotherapy for patients with treatment naive chronic lymphocytic leukemia and 17p deletion. *Haematologica* 2020;106:2354-2363. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33054121>.

143. Lundin J, Kimby E, Bjorkholm M, et al. Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Blood* 2002;100:768-773. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12130484>.

144. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2007;25:5616-5623. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17984186>.

145. Frankfurt O, Ma S, Gordon L, et al. Phase II study of alemtuzumab-rituximab therapy in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: short- and long-term outcomes. *Leuk Lymphoma* 2015;56:315-323. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24707943>.

146. Zent CS, Victoria Wang X, Ketterling RP, et al. A phase II randomized trial comparing standard and low dose rituximab combined with alemtuzumab as initial treatment of progressive chronic lymphocytic leukemia in older patients: a trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E1908). *Am J Hematol* 2016;91:308-312. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26662208>.

147. Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: Phase III, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2020;38:2849-2861. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32459600>.

148. Jurczak W, Pluta A, Wach M, et al. Three-year follow-up of the Ascend trial: Acalabrutinib vs rituximab plus idelalisib or bendamustine in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia [abstract]. *Blood* 2021;138:Abstract 393. Available at:

<https://doi.org/10.1182/blood-2021-146570>.

149. Munir T, Brown JR, O'Brien S, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol* 2019;94:1353-1363. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31512258>.

150. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2018;378:1107-1120. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29562156>.

151. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: Results of the first randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2021;39:3441-3452. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34310172>.



152. O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016;17:1409-1418. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27637985>.

153. Tam CS, Trotman J, Opat S, et al. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. *Blood* 2019;134:851-859. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31340982>.

154. Xu W, Yang S, Zhou K, et al. Treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with the BTK inhibitor zanubrutinib: phase 2, single-arm, multicenter study. *J Hematol Oncol* 2020;13:48. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32393328>.

155. Hillmen P, Eichhorst B, Brown JR, et al. First interim analysis of ALPINE study: results of a phase 3 randomized study of zanubrutinib vs ibrutinib in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma [abstract]. *EHA Virtual Congress*; 2021:Abstract LB1900. Available at:

156. 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;36:1973-1980. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29715056>.

157. Sharman JP, Coutre SE, Furman RR, et al. Final results of a randomized, phase III study of rituximab with or without idelalisib followed by open-label idelalisib in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2019;37:1391-1402. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30995176>.

158. Flinn IW, Hillmen P, Montillo M, et al. The phase 3 DUO trial: duvelisib vs ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL. *Blood* 2018;132:2446-2455. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30287523>.

159. Davids MS, Kuss BJ, Hillmen P, et al. Efficacy and safety of duvelisib following disease progression on ofatumumab in patients with relapsed/refractory CLL or SLL in the DUO Crossover Extension Study. *Clin Cancer Res* 2020;26:2096-2103. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31964785>.

160. Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM, et al. DYNAMO: A phase II study of duvelisib (IPI-145) in patients with refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:912-922. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30742566>.

161. Brown JR, Byrd JC, Coutre SE, et al. Idelalisib, an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110delta, for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2014;123:3390-3397. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24615777>.

162. Gopal AK, Davies AJ, Flinn IW, et al. Idelalisib monotherapy and durable responses in patients with relapsed or refractory small lymphocytic lymphoma (SLL) [abstract]. *Blood* 2015;126:Abstract 2743. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/2743.abstract>.

163. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1756-1765. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194844>.

164. Badoux XC, Keating MJ, Wang X, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood* 2011;117:3016-3024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21245487>.

165. 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* 2011;29:3559-3566. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21844497>.



166. Fraser GAM, Chanan-Khan A, Demirkan F, et al. Final 5-year findings from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib plus bendamustine and rituximab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2020;61:3188-3197. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32762271>.

167. Robak T, Warzocha K, Govind Babu K, et al. Ofatumumab plus fludarabine and cyclophosphamide in relapsed chronic lymphocytic leukemia: results from the COMPLEMENT 2 trial. *Leuk Lymphoma* 2017;58:1084-1093. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27731748>.

168. Castro JE, Sandoval-Sus JD, Bole J, et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2008;22:2048-2053. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18754025>.

169. Dungarwalla M, Evans SO, Riley U, et al. High dose methylprednisolone and rituximab is an effective therapy in advanced refractory chronic lymphocytic leukemia resistant to fludarabine therapy. *Haematologica* 2008;93:475-476. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18310545>.

170. Badoux XC, Keating MJ, Wen S, et al. Phase II study of lenalidomide and rituximab as salvage therapy for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2013;31:584-591. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23270003>.

171. Buhler A, Wendtner CM, Kipps TJ, et al. Lenalidomide treatment and prognostic markers in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: data from the prospective, multicenter phase-II CLL-009 trial. *Blood Cancer J* 2016;6:e404. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26967821>.

172. Chavez JC, Piris-Villaespesa M, Dalia S, et al. Results of a phase II study of lenalidomide and rituximab for refractory/relapsed chronic

lymphocytic leukemia. *Leuk Res* 2016;47:78-83. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27285853>.

173. Faderl S, Ferrajoli A, Wierda W, et al. Alemtuzumab by continuous intravenous infusion followed by subcutaneous injection plus rituximab in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia recurrence. *Cancer* 2010;116:2360-2365. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20225334>.

174. Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002;99:3554-3561. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11986207>.

175. Fiegl M, Stauder R, Steurer M, et al. Alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia: final results of a large observational multicenter study in mostly pretreated patients. *Ann Hematol* 2014;93:267-277. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24292560>.

176. Osterborg A, Jewell RC, Padmanabhan-Iyer S, et al. Ofatumumab monotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: final results from a pivotal study. *Haematologica* 2015;100:e311-314. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25769539>.

177. Stilgenbauer S, Zenz T, Winkler D, et al. Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27:3994-4001. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19597025>.

178. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:65-75. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29246803>.

179. Coutre S, Choi M, Furman RR, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. *Blood* 2018;131:1704-1711. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29305552>.



180. Eyre TA, Kirkwood AA, Gohill S, et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed chronic lymphocytic leukaemia in the post-BCR inhibitor setting: a UK wide analysis. *Br J Haematol* 2019;185:656-669. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30768675>.

181. Innocenti I, Morelli F, Autore F, et al. Venetoclax in CLL patients who progress after B-cell Receptor inhibitor treatment: a retrospective multi-centre Italian experience. *Br J Haematol* 2019;187:e8-e11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31364153>.

182. Bowen DA, Call TG, Jenkins GD, et al. Methylprednisolone-rituximab is an effective salvage therapy for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia including those with unfavorable cytogenetic features. *Leuk Lymphoma* 2007;48:2412-2417. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18067017>.

183. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1749-1755. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194866>.

184. Awan FT, Schuh A, Brown JR, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. *Blood Adv* 2019;3:1553-1562. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31088809>.

185. Shadman M, Sharman JP, Levy MY, et al. Phase 2 study of zanubrutinib in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies intolerant to ibrutinib/acalabrutinib [abstract]. *Blood* 2020;136:51-52. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2020-134621>.

186. Rogers KA, Thompson PA, Allan JN, et al. Phase II study of acalabrutinib in ibrutinib-intolerant patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2021;106:2364-2373. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33730844>.

187. Hammond SP, Chen K, Pandit A, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients treated with ibrutinib. *Blood* 2018;131:1987-1989. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29490923>.

188. Ghez D, Calleja A, Protin C, et al. Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib. *Blood* 2018;131:1955-1959. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29437588>.

189. Lampson BL, Kasar SN, Matos TR, et al. Idelalisib given front-line for treatment of chronic lymphocytic leukemia causes frequent immune-mediated hepatotoxicity. *Blood* 2016;128:195-203. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27247136>.

190. Zelenetz AD, Barrientos JC, Brown JR, et al. Idelalisib or placebo in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: interim results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2017;18:297-311. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28139405>.

191. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016;374:311-322. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26639348>.

192. Davids M, Jones J, Eradat H, et al. Modified venetoclax dose ramp-up in select high-risk patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) with progression after B-cell receptor pathway inhibitors (BCRi). *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 2017;17:S302. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2017.07.097>.

193. Koenig KL, Huang Y, Dotson EK, et al. Safety of venetoclax rapid dose escalation in CLL patients previously treated with B-cell receptor signaling antagonists. *Blood Adv* 2020;4:4860-4863. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33031541>.



194. Byrd JC, Jones D, Lozanski G, et al. Resistance to acalabrutinib in CLL is mediated primarily by BTK mutations [abstract]. Blood 2019;134:Abstract 504. Available at: <https://ash.confex.com/ash/2019/webprogram/Paper127674.html>.

195. Ahn IE, Underbayev C, Albitar A, et al. Clonal evolution leading to ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2017;129:1469-1479. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28049639>.

196. Roberts AW, Ma S, Kipps TJ, et al. Efficacy of venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia is influenced by disease and response variables. Blood 2019;134:111-122. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31023700>.

197. Mato AR, Hill BT, Lamanna N, et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. Ann Oncol 2017;28:1050-1056. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28453705>.

198. Wierda WG, Byrd JC, Davids MS, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia patients who progress after more than one B-cell receptor pathway inhibitor. Br J Haematol 2019;185:961-966. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30478940>.

199. Blombery P, Anderson MA, Gong JN, et al. Acquisition of the recurrent Gly101Val mutation in BCL2 confers resistance to venetoclax in patients with progressive chronic lymphocytic leukemia. Cancer Discov 2019;9:342-353. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30514704>.

200. Tausch E, Close W, Dolnik A, et al. Venetoclax resistance and acquired BCL2 mutations in chronic lymphocytic leukemia. Haematologica 2019;104:e434-e437. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31004028>.

201. Brown JR, Davids MS, Chang JE, et al. Outcomes of ibrutinib (Ibr) therapy in Ibr-naïve patients (pts) with chronic lymphocytic leukemia (CLL)

progressing after venetoclax (Ven) [abstract]. Blood 2019;134:Abstract 4320. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-123665>.

202. Lin VS, Lew TE, Handunnetti SM, et al. BTK inhibitor therapy is effective in patients with CLL resistant to venetoclax. Blood 2020;135:2266-2270. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32244251>.

203. Mato AR, Roeker LE, Jacobs R, et al. Assessment of the efficacy of therapies following venetoclax discontinuation in CLL reveals BTK inhibition as an effective strategy. Clin Cancer Res 2020;26:3589-3596. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32198151>.

204. Harrup RA, Owen C, D'Rozario J, et al. Efficacy of subsequent novel targeted therapies, including repeated venetoclax-rituximab (VenR), in patients (Pts) with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL) previously treated with fixed-duration VenR in the Murano study [abstract]. Blood 2020;136:44-45. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2020-137415>.

205. Thompson MC, Allan JN, Sail K, et al. Venetoclax re-treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients after a previous venetoclax-based regimen [abstract]. Blood 2020;136:39-41. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2020-138725>.

206. Moreno C, Villamor N, Colomer D, et al. Allogeneic stem-cell transplantation may overcome the adverse prognosis of unmutated VH gene in patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2005;23:3433-3438. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15809449>.

207. Schetelig J, van Biezen A, Brand R, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: a retrospective European Group for Blood and Marrow Transplantation analysis. J Clin Oncol 2008;26:5094-5100. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18711173>.



208. Sorrow ML, Storer BE, Sandmaier BM, et al. Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2008;26:4912-4920. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794548>.

209. Khouiri IF, Bassett R, Poindexter N, et al. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up, prognostic factors, and effect of human leukocyte histocompatibility antigen subtype on outcome. *Cancer* 2011;117:4679-4688. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21455998>.

210. Brown JR, Kim HT, Armand P, et al. Long-term follow-up of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: prognostic model to predict outcome. *Leukemia* 2013;27:362-369. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22955330>.

211. Herth I, Dietrich S, Benner A, et al. The impact of allogeneic stem cell transplantation on the natural course of poor-risk chronic lymphocytic leukemia as defined by the EBMT consensus criteria: a retrospective donor versus no donor comparison. *Ann Oncol* 2014;25:200-206. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356631>.

212. Poon ML, Fox PS, Samuels BI, et al. Allogeneic stem cell transplant in patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: consult-transplant versus consult- no-transplant analysis. *Leuk Lymphoma* 2015;56:711-715. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24913509>.

213. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Hamadani M, et al. Clinical practice recommendations for use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia on behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:2117-2125. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27660167>.

214. Sorrow ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;106:2912-2919. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994282>.

215. ElSawy M, Storer BE, Pulsipher MA, et al. Multi-centre validation of the prognostic value of the haematopoietic cell transplantation- specific comorbidity index among recipient of allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2015;170:574-583. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25945807>.

216. Jaglowski SM, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Complex karyotype predicts for inferior outcomes following reduced-intensity conditioning allogeneic transplant for chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2012;159:82-87. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22831395>.

217. Kim HT, Ahn KW, Hu ZH, et al. Prognostic score and cytogenetic risk classification for chronic lymphocytic leukemia patients: Center for International Blood and Marrow Transplant Research Report. *Clin Cancer Res* 2019;25:5143-5155. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31253630>.

218. Tsimberidou AM, Keating MJ. Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies. *Cancer* 2005;103:216-228. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15578683>.

219. Tsimberidou AM, O'Brien S, Kantarjian HM, et al. Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2006;107:1294-1302. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16902984>.

220. Bockorny B, Codreanu I, Dasanu CA. Hodgkin lymphoma as Richter transformation in chronic lymphocytic leukaemia: a retrospective analysis of world literature. *Br J Haematol* 2012;156:50-66. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22017478>.



221. Tsimberidou AM, O'Brien S, Khouri I, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with Richter's syndrome treated with chemotherapy or chemoimmunotherapy with or without stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2006;24:2343-2351. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16710033>.

222. Al-Sawaf O, Robrecht S, Bahlo J, et al. Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia (CLL)-a pooled analysis of German CLL Study Group (GCLLSG) front line treatment trials. *Leukemia* 2021;35:169-176. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32203141>.

223. Wang Y, Tschautscher MA, Rabe KG, et al. Clinical characteristics and outcomes of Richter transformation: experience of 204 patients from a single center. *Haematologica* 2020;105:765-773. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31197071>.

224. Scandurra M, Rossi D, Deambrogi C, et al. Genomic profiling of Richter's syndrome: recurrent lesions and differences with de novo diffuse large B-cell lymphomas. *Hematol Oncol* 2010;28:62-67. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20014148>.

225. Rossi D, Rasi S, Spina V, et al. Different impact of NOTCH1 and SF3B1 mutations on the risk of chronic lymphocytic leukemia transformation to Richter syndrome. *Br J Haematol* 2012;158:426-429. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22571487>.

226. Villamor N, Conde L, Martinez-Trillos A, et al. NOTCH1 mutations identify a genetic subgroup of chronic lymphocytic leukemia patients with high risk of transformation and poor outcome. *Leukemia* 2013;27:1100-1106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23295735>.

227. Chigrinova E, Rinaldi A, Kwee I, et al. Two main genetic pathways lead to the transformation of chronic lymphocytic leukemia to Richter syndrome. *Blood* 2013;122:2673-2682. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24004666>.

228. Fabbri G, Khiabanian H, Holmes AB, et al. Genetic lesions associated with chronic lymphocytic leukemia transformation to Richter syndrome. *J Exp Med* 2013;210:2273-2288. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24127483>.

229. Rossi D, Spina V, Deambrogi C, et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. *Blood* 2011;117:3391-3401. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21266718>.

230. Parikh SA, Rabe KG, Call TG, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (Richter syndrome) in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL): a cohort study of newly diagnosed patients. *Br J Haematol* 2013;162:774-782. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23841899>.

231. Kadri S, Lee J, Fitzpatrick C, et al. Clonal evolution underlying leukemia progression and Richter transformation in patients with ibrutinib-relapsed CLL. *Blood Adv* 2017;1:715-727. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29296715>.

232. Innocenti I, Rossi D, Trape G, et al. Clinical, pathological, and biological characterization of Richter syndrome developing after ibrutinib treatment for relapsed chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29484684>.

233. Anderson MA, Tam C, Lew TE, et al. Clinicopathological features and outcomes of progression of CLL on the BCL2 inhibitor venetoclax. *Blood* 2017;129:3362-3370. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28473407>.

234. Gine E, Martinez A, Villamor N, et al. Expanded and highly active proliferation centers identify a histological subtype of chronic lymphocytic leukemia ("accelerated" chronic lymphocytic leukemia) with aggressive clinical behavior. *Haematologica* 2010;95:1526-1533. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20421272>.



235. Bruzzi JF, Macapinlac H, Tsimberidou AM, et al. Detection of Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia by PET/CT. *J Nucl Med* 2006;47:1267-1273. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16883004>.

236. Noy A, Schoder H, Gonen M, et al. The majority of transformed lymphomas have high standardized uptake values (SUVs) on positron emission tomography (PET) scanning similar to diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Ann Oncol* 2009;20:508-512. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139176>.

237. Papajik T, Myslivecek M, Urbanova R, et al. 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography examination in patients with chronic lymphocytic leukemia may reveal Richter transformation. *Leuk Lymphoma* 2014;55:314-319. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23656196>.

238. Michallet AS, Sesques P, Rabe KG, et al. An 18F-FDG-PET maximum standardized uptake value > 10 represents a novel valid marker for discerning Richter's Syndrome. *Leuk Lymphoma* 2016;57:1474-1477. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26402256>.

239. Mato AR, Wierda WG, Davids MS, et al. Utility of positron emission tomography-computed tomography in patients with chronic lymphocytic leukemia following B-cell receptor pathway inhibitor therapy. *Haematologica* 2019;104:2258-2264. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30923097>.

240. Wang Y, Rabe KG, Bold MS, et al. The role of 18F-FDG-PET in detecting Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia in patients receiving therapy with a B-cell receptor inhibitor. *Haematologica* 2020;105:240564. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31974193>.

241. Ansell SM, Li CY, Lloyd RV, Phyliky RL. Epstein-Barr virus infection in Richter's transformation. *Am J Hematol* 1999;60:99-104. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9929100>.

242. Xiao W, Chen WW, Sorbara L, et al. Hodgkin lymphoma variant of Richter transformation: morphology, Epstein-Barr virus status, clonality, and survival analysis-with comparison to Hodgkin-like lesion. *Hum Pathol* 2016;55:108-116. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27184478>.

243. Mao Z, Quintanilla-Martinez L, Raffeld M, et al. IgVH mutational status and clonality analysis of Richter's transformation: diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma in association with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) represent 2 different pathways of disease evolution. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1605-1614. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17895764>.

244. Langerbeins P, Busch R, Anheier N, et al. Poor efficacy and tolerability of R-CHOP in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and Richter transformation. *Am J Hematol* 2014;89:E239-243. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25196783>.

245. Rogers KA, Huang Y, Ruppert AS, et al. A single-institution retrospective cohort study of first-line R-EPOCH chemoimmunotherapy for Richter syndrome demonstrating complex chronic lymphocytic leukaemia karyotype as an adverse prognostic factor. *Br J Haematol* 2018;180:259-266. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29193006>.

246. Dabaja BS, O'Brien SM, Kantarjian HM, et al. Fractionated cyclophosphamide, vincristine, liposomal daunorubicin (daunoXome), and dexamethasone (hyperCVXD) regimen in Richter's syndrome. *Leuk Lymphoma* 2001;42:329-337. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11699397>.

247. Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Cortes J, et al. Fractionated cyclophosphamide, vincristine, liposomal daunorubicin, and dexamethasone plus rituximab and granulocyte-macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) alternating with methotrexate and cytarabine plus rituximab and GM-CSF in patients with Richter syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2003;97:1711-1720. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655528>.



248. Tsimberidou AM, Wierda WG, Plunkett W, et al. Phase I-II study of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab combination therapy in patients with Richter's syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26:196-203. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182662>.

249. Tsimberidou AM, Wierda WG, Wen S, et al. Phase I-II clinical trial of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab therapy in aggressive relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia or Richter syndrome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13:568-574. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23810245>.

250. Cwynarski K, van Biezen A, de Wreede L, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed chronic lymphocytic leukemia (Richter's syndrome): A retrospective analysis from the chronic lymphocytic leukemia subcommittee of the chronic leukemia working party and lymphoma working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2012;30:2211-2217. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22547610>.

251. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Stingo FE, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for Richter syndrome: A single-center experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018;18:e35-e39. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29126867>.

252. Jain N, Ferrajoli A, Basu S, et al. A Phase II trial of nivolumab combined with ibrutinib for patients with Richter transformation [abstract]. *Blood* 2018;132:Abstract 296. Available at: http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl_1/296.abstract.

253. Younes A, Brody J, Carpio C, et al. Safety and activity of ibrutinib in combination with nivolumab in patients with relapsed non-Hodgkin lymphoma or chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1/2a study. *Lancet Haematol* 2019;6:e67-e78. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30642819>.

254. Ding W, LaPlant BR, Call TG, et al. Pembrolizumab in patients with CLL and Richter transformation or with relapsed CLL. *Blood*

2017;129:3419-3427. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28424162>.

255. Armand P, Murawski N, Molin D, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Richter syndrome. *Br J Haematol* 2020;190:e117-e120. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32544980>.

256. Rogers KA, Huang Y, Dotson E, et al. Use of PD-1 (PDCD1) inhibitors for the treatment of Richter syndrome: experience at a single academic centre. *Br J Haematol* 2019;185:363-366. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30028000>.

257. Tadmor T, Shvidel L, Goldschmidt N, et al. Hodgkin's variant of Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia; a retrospective study from the Israeli CLL study group. *Anticancer Res* 2014;34:785-790. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24511013>.

258. Parikh SA, Habermann TM, Chaffee KG, et al. Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia: Incidence, outcomes, and comparison to de novo Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 2015;90:334-338. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25581025>.

259. Mauro FR, Galieni P, Tedeschi A, et al. Factors predicting survival in chronic lymphocytic leukemia patients developing Richter syndrome transformation into Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 2017;92:529-535. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28295527>.

260. Stephens DM, Boucher K, Kander E, et al. Hodgkin lymphoma arising in patients with chronic lymphocytic leukemia: outcomes from a large multi-center collaboration. *Haematologica* 2021;106:2845-2852. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33054118>.

261. Tsai HT, Caporaso NE, Kyle RA, et al. Evidence of serum immunoglobulin abnormalities up to 9.8 years before diagnosis of chronic lymphocytic leukemia: a prospective study. *Blood* 2009;114:4928-4932. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19828698>.



262. Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukaemia: pathogenesis, spectrum of infection, preventive approaches. *Best Pract Res Clin Haematol* 2010;23:145-153. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620978>.

263. Perkins JG, Flynn JM, Howard RS, Byrd JC. Frequency and type of serious infections in fludarabine-refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: implications for clinical trials in this patient population. *Cancer* 2002;94:2033-2039. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11932906>.

264. Chapel H, Dicato M, Gamm H, et al. Immunoglobulin replacement in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a comparison of two dose regimes. *Br J Haematol* 1994;88:209-212. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7803248>.

265. Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic L, Gale RP, Chapel HM, et al. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. *N Engl J Med* 1988;319:902-907. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2901668>.

266. Boughton BJ, Jackson N, Lim S, Smith N. Randomized trial of intravenous immunoglobulin prophylaxis for patients with chronic lymphocytic leukaemia and secondary hypogammaglobulinaemia. *Clin Lab Haematol* 1995;17:75-80. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7621634>.

267. Molica S, Musto P, Chiurazzi F, et al. Prophylaxis against infections with low-dose intravenous immunoglobulins (IVIG) in chronic lymphocytic leukemia. Results of a crossover study. *Haematologica* 1996;81:121-126. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8641639>.

268. Raanani P, Gaftor-Gvili A, Paul M, et al. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2009;50:764-772. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19330654>.

269. Kim DK, Bridges CB, Harriman KH, et al. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older--United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:91-92. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25654609>.

270. Sinisalo M, Aittoniemi J, Kayhty H, Vilpo J. Vaccination against infections in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2003;44:649-652. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12769342>.

271. Mauro FR, Giannarelli D, Galluzzo CM, et al. Response to the conjugate pneumococcal vaccine (PCV13) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leukemia* 2021;35:737-746. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32555297>.

272. Creech CB, Walker SC, Samuels RJ. SARS-CoV-2 Vaccines. *JAMA* 2021;325:1318-1320. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33635317>.

273. Bergman P, Blennow O, Hansson L, et al. Safety and efficacy of the mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 in five groups of immunocompromised patients and healthy controls in a prospective open-label clinical trial. *EBioMedicine* 2021;74:103705. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34861491>.

274. Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2021;137:3165-3173. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33861303>.

275. Parry H, McIlroy G, Bruton R, et al. Antibody responses after first and second Covid-19 vaccination in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Blood Cancer J* 2021;11:136. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34330895>.



276. Haggenburg S, Lissenberg-Witte BI, van Binnendijk RS, et al. Quantitative analysis of mRNA-1273 COVID-19 vaccination response in immunocompromised adult hematology patients. *Blood Adv* 2022;6:1537-1546. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35114690>.

277. Herishanu Y, Rahav G, Levi S, et al. Efficacy of a third BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine dose in patients with CLL who failed standard 2-dose vaccination. *Blood* 2022;139:678-685. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34861036>.

278. Diefenbach C, Caro J, Koide A, et al. Impaired Humoral Immunity to SARS-CoV-2 Vaccination in Non-Hodgkin Lymphoma and CLL Patients. *medRxiv* 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34100025>.

279. Yeo W, Chan PK, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000;62:299-307. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11055239>.

280. Lau GK. Hepatitis B reactivation after chemotherapy: two decades of clinical research. *Hepatol Int* 2008;2:152-162. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19669300>.

281. FDA drug safety communication: Boxed warning and new recommendations to decrease risk of Hepatitis B reactivation with the immune-suppressing and anti-cancer drugs arzerra (ofatumumab) and rituxan (rituximab); September 25, 2013. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM369436.pdf>.

282. Arnold DM, Crowther MA, Meyer RM, et al. Misleading hepatitis B test results due to intravenous immunoglobulin administration: implications for a clinical trial of rituximab in immune thrombocytopenia. *Transfusion* 2010;50:2577-2581. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20576011>.

283. Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. *J Clin Oncol* 2013;31:2765-2772. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775967>.

284. Kim SJ, Hsu C, Song YQ, et al. Hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma patients treated with rituximab: analysis from the Asia Lymphoma Study Group. *Eur J Cancer* 2013;49:3486-3496. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23910494>.

285. Liang R. How I treat and monitor viral hepatitis B infection in patients receiving intensive immunosuppressive therapies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2009;113:3147-3153. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19144986>.

286. O'Brien SM, Keating MJ, Mocarski ES. Updated guidelines on the management of cytomegalovirus reactivation in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;7:125-130. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17026823>.

287. Laurenti L, Piccioni P, Cattani P, et al. Cytomegalovirus reactivation during alemtuzumab therapy for chronic lymphocytic leukemia: incidence and treatment with oral ganciclovir. *Haematologica* 2004;89:1248-1252. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15477211>.

288. Visani G, Mele A, Guiducci B, et al. An observational study of once weekly intravenous ganciclovir as CMV prophylaxis in heavily pre-treated chronic lymphocytic leukemia patients receiving subcutaneous alemtuzumab. *Leuk Lymphoma* 2006;47:2542-2546. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17169798>.

289. Dearden C. Disease-specific complications of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008;2008:450-456. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074125>.



290. Zent CS, Kay NE. Autoimmune complications in chronic lymphocytic leukaemia (CLL). *Best Pract Res Clin Haematol* 2010;23:47-59. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620970>.

291. Borthakur G, O'Brien S, Wierda WG, et al. Immune anaemias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab--incidence and predictors. *Br J Haematol* 2007;136:800-805. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17341265>.

292. Barcellini W, Capalbo S, Agostinelli R, et al. Relationship between autoimmune phenomena and disease stage and therapy in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2006;91:1689-1692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17145607>.

293. Zanotti R, Frattini F, Ghia P, et al. ZAP-70 expression is associated with increased risk of autoimmune cytopenias in CLL patients. *Am J Hematol* 2010;85:494-498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20575031>.

294. Moreno C, Hodgson K, Ferrer G, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. *Blood* 2010;116:4771-4776. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20736453>.

295. Dearden C, Wade R, Else M, et al. The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: a beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia. *Blood* 2008;111:1820-1826. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18055869>.

296. Visco C, Ruggeri M, Laura Evangelista M, et al. Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;111:1110-1116. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17986663>.

297. Cortes J, O'Brien S, Loscertales J, et al. Cyclosporin A for the treatment of cytopenia associated with chronic lymphocytic leukemia.

Cancer 2001;92:2016-2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11596014>.

298. Hegde UP, Wilson WH, White T, Cheson BD. Rituximab treatment of refractory fludarabine-associated immune thrombocytopenia in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002;100:2260-2262. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12200396>.

299. Ghazal H. Successful treatment of pure red cell aplasia with rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002;99:1092-1094. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11807020>.

300. Gupta N, Kavuru S, Patel D, et al. Rituximab-based chemotherapy for steroid-refractory autoimmune hemolytic anemia of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2002;16:2092-2095. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12357362>.

301. D'Arena G, Laurenti L, Capalbo S, et al. Rituximab therapy for chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol* 2006;81:598-602. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16823816>.

302. Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2008;112:999-1004. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18463354>.

303. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:641-648. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19231632>.

304. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2010;363:1889-1899. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21067381>.



305. D'Arena G, Cascavilla N. Romiplostim for chronic lymphocytic leukemia-associated immune thrombocytopenia. *Leuk Lymphoma* 2011;52:701-704. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21171868>.

306. Sinisalo M, Sankelo M, Itala-Remes M. Thrombopoietin receptor agonists can be used temporarily with patients suffering from refractory chronic lymphocytic leukemia-associated immunologic thrombocytopenia. *Leuk Lymphoma* 2011;52:724-725. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21323511>.

307. Paul S, Jain N, Ferrajoli A, et al. A phase II trial of eltrombopag for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) and thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2019;185:606-608. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30406944>.

308. Andritsos LA, Johnson AJ, Lozanski G, et al. Higher doses of lenalidomide are associated with unacceptable toxicity including life-threatening tumor flare in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26:2519-2525. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18427150>.

309. Wendtner CM, Hallek M, Fraser GA, et al. Safety and efficacy of different lenalidomide starting doses in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of an international multicenter double-blinded randomized phase II trial. *Leuk Lymphoma* 2016;57:1291-1299. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26763349>.

310. Ferrajoli A, Lee BN, Schlette EJ, et al. Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;111:5291-5297. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18334676>.

311. Aue G, Nelson Lozier J, Tian X, et al. Inflammation, TNFalpha and endothelial dysfunction link lenalidomide to venous thrombosis in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 2011;86:835-840. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21812019>.

312. Castillo JJ, Kanan S, Meid K, et al. Rituximab intolerance in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 2016;174:645-648. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26523929>.

313. Chen LY, Shah R, Cwynarski K, et al. Ofatumumab is a feasible alternative anti-CD20 therapy in patients intolerant of rituximab. *Br J Haematol* 2019;184:462-465. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29363752>.

314. Assouline S, Buccheri V, Delmer A, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of subcutaneous versus intravenous rituximab plus chemotherapy as treatment for chronic lymphocytic leukaemia (SAWYER): a phase 1b, open-label, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Haematol* 2016;3:e128-138. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26947201>.