



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ

ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

**ΑΥΤΟΤΕΛΕΣ ΤΜΗΜΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΧΡΟΝΙΑ
ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (ΧΛΛ)**

2025

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

1. **ΓΡΟΥΖΗ ΕΛΙΣΑΒΕΤ (Συντονίστρια)**, Αιματολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια Ε.Σ.Υ. Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ».
2. **ΒΑΣΙΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Π. ΘΕΟΔΩΡΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας Ε.Κ.Π.Α., Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
3. **ΒΟΥΛΓΑΡΕΛΗΣ ΜΙΧΑΗΛ**, Καθηγητής Παθολογικής Φυσιολογίας-Αιματολογίας Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
4. **ΔΗΜΟΥ ΜΑΡΙΑ**, Αιματολόγος, Επίκουρη Καθηγήτρια Αιματολογίας, Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
5. **ΚΑΤΣΑΡΟΥ ΟΛΓΑ**, Διευθύντρια ΕΣΥ, Παθολόγος- Ιατρείο Αιμόστασης, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
6. **ΚΑΤΤΑΜΗΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ**, Παιδίατρος, Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας – Ογκολογίας (ΚΕΘ), Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών Γ.Ν. Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ».
7. **ΚΟΥΡΑΚΛΗ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών «ΠΑΝΑΓΙΑ Η ΒΟΗΘΕΙΑ», Υπεύθυνη Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας και Αιμοσφαιρινοπαθειών.
8. **ΚΩΣΤΕΛΙΔΟΥ ΘΕΟΔΩΡΑ**, Διευθύντρια Μονάδας Αιμοδοσίας, Κλινικής Αιματολογίας, Πήξης-Αιμόστασης, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο (Ω.Κ.Κ.).
9. **ΜΠΑΛΤΑΔΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ**, Αιματολόγος, Διευθυντής Αιματολογικής/Λεμφωμάτων Κλινικής και Μονάδας Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ».
10. **ΠΑΓΩΝΗ ΜΑΡΙΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Αιματολογικής-Λεμφωμάτων Κλινικής και Μονάδας Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ».
11. **ΠΑΝΑΓΙΩΤΙΔΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ**, Καθηγητής Αιματολογίας, Ε.Κ.Π.Α, Διευθυντής Αιματολογικής Κλινικής Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».

12. **ΠΛΑΤΑ ΕΛΕΝΗ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
13. **ΣΑΚΕΛΛΑΡΗ ΙΩΑΝΝΑ**, Αιματολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια Αιματολογικού Τμήματος-Γ.Ν.Θ. «Γ.ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ».
14. **ΣΠΥΡΙΔΩΝΙΔΗΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Πανεπιστημίου Πατρών.
15. **ΤΕΡΠΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Θεραπευτική Κλινική Ε.Κ.Π.Α. Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ».
16. **ΤΣΙΡΙΓΩΤΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ».
17. **ΘΗΡΑΙΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ**, Γενικός/Οικογενειακός Ιατρός, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Κ.Υ. Βάρης, Προϊστάμενος Γενικής Διεύθυνσης ΟΔΙΠΥ Α.Ε., Πρόεδρος της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών.
18. **ΜΗΤΡΟΥ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ**, Ειδικός Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Προϊσταμένη Αυτοτελούς Τμήματος Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών του Υπουργείου Υγείας.

ΜΕ ΤΗ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΤΩΝ:

ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ ΣΩΤΗΡΙΟΣ, Αιματολόγος, Επ. Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

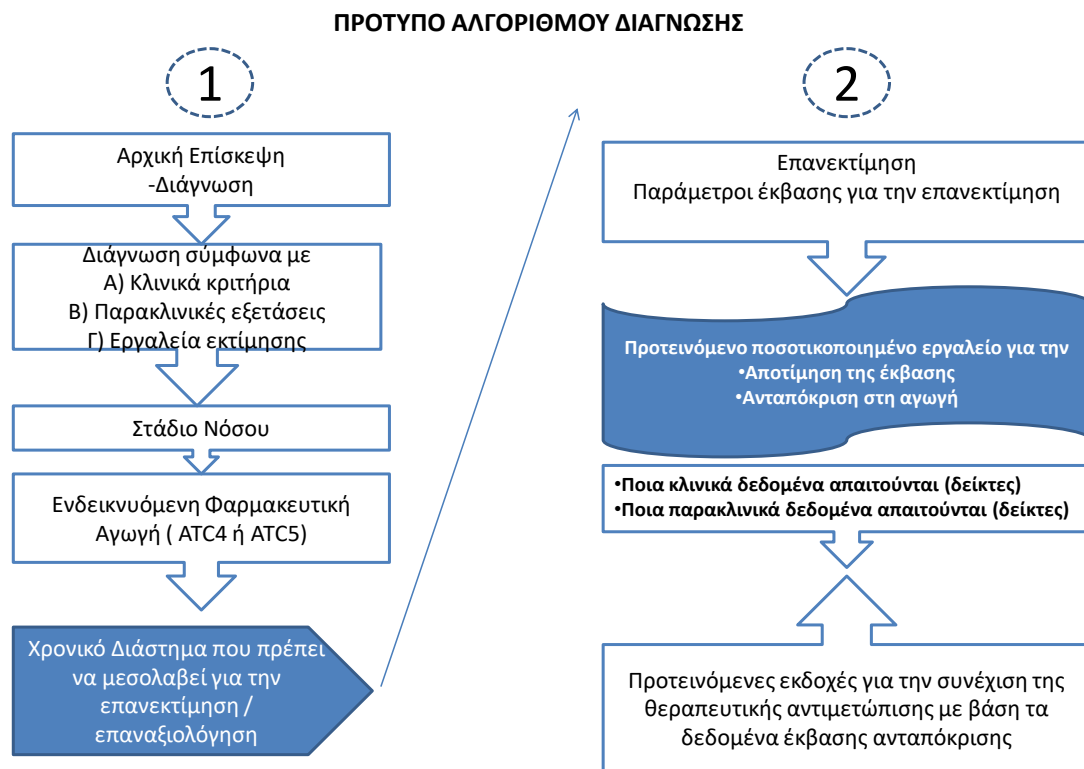
ΣΑΧΑΝΑΣ ΣΩΤΗΡΙΟΣ, Αιματολόγος, Αν. Διευθυντής Αιματολογικής Κλινικής, Ιατρικό Ψυχικού

ΣΙΑΚΑΝΤΑΡΗ ΜΑΡΙΝΑ, Αιματολόγος, Καθηγήτρια Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Αιματολογική Κλινική και ΜΜΜΟ, ΓΝΑ Λαϊκό

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Τσαπαρίκου Δήμητρα, ΤΕ Επισκεπτριών Υγείας, Αυτοτελές Τμήμα Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ



Σχετικά με την ανάπτυξη των θεραπευτικών αιματολογικών πρωτοκόλλων έχει ληφθεί υπόψη

- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε νεοδιαγνωσθέν νόσημα/νεόπλασμα
- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε υποτροπιάζον ή ανθεκτικό νόσημα/νεόπλασμα

με βάση αρχικά κριτήρια (εγκεκριμένες ενδείξεις, αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα, αποζημίωση φαρμακευτικού κόστους) και με αναφορά σε δοσολογικά σχήματα, θεραπευτικούς κύκλους, διάρκεια θεραπείας και επαναληπτικότητα κύκλων, με συνοδά κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού/αποτυχίας αγωγής.

Ειδικότερα, στην κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων, συνεκτιμήθηκαν στη διαμόρφωσή τους:

- θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών σχημάτων, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα
- θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών σχημάτων όπως καταδεικνύεται από πολυκεντρικές μελέτες ιδιαίτερης βαρύτητας αλλά που χρειάζονται μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης για να επιδείξουν πλεονέκτημα συνολικής επιβίωσης, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα (σε αναμονή της επαναξιολόγησης της συνολικής αξίας των όψιμων δεδομένων τους)

- Θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, αλλά είτε ωφελούν συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, είτε έχουν περιορισμένο όφελος/ ή και σημαντική τοξικότητα έναντι άλλων εγκεκριμένων θεραπευτικών σχημάτων που επίσης αποζημιώνονται και που στις διεθνείς οδηγίες ενδεχομένως περιγράφονται με λιγότερο σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ (ΧΛΛ)

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Κριτήρια για τη διάγνωση της ΧΛΛ

- Αριθμός Β λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος $\geq 5 \times 10^9/L$ με τεκμηριωμένη κλωνικότητα εμμένουσα για > 3 μήνες
- Χαρακτηριστικός ανοσοφαινότυπος περιφερικού αίματος (ιδέ παράρτημα)

Κριτήρια έναρξης θεραπείας (ενεργός νόσος) (IWCLL 2018)

Για την έναρξη θεραπείας πρέπει να πληρούται τουλάχιστον ένα από τα κριτήρια που αναφέρονται παρακάτω. Προφανώς τα εν λόγω κριτήρια είναι σχετικώς ευέλικτα και η έναρξη θεραπείας εναπόκειται στην κρίση του θεράποντος.

- Προοδευτικά επιδεινούμενη μυελική ανεπάρκεια: εγκατάσταση ή επιδείνωση προϋπάρχουσας αναιμίας ή θρομβοπενίας. Γενικά τα συνιστώμενα όρια για έναρξη θεραπείας είναι $Hb < 10 \text{ g/dL}$, $PLTs < 100 \times 10^9/L$.
- Ογκώδης ($> 6 \text{ εκ.}$ κάτωθεν του αριστερού πλευρικού τόξου) ή προοδευτικά επιδεινούμενη /συμπτωματική σπληνομεγαλία
- Ογκώδης ($> 10 \text{ εκ.}$ στη μεγαλύτερη διάμετρο) ή προοδευτικά επιδεινούμενη /συμπτωματική λεμφαδενοπάθεια
- Προοδευτικά επιδεινούμενη λεμφοκυττάρωση με αύξηση $> 50\%$ σε 2 μήνες ή υπολογιζόμενος χρόνος διπλασιασμού λεμφοκυττάρων (LDT) < 6 μήνες. Όταν ο αρχικός αριθμός των λεμφοκυττάρων είναι $< 30 \times 10^9/L$ ο LDT δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως μοναδικός δείκτης ενεργού νόσου
- Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία ή/και θρομβοπενία μη ανταποκρινόμενη στα κορτικοστεροειδή ή άλλη καθιερωμένη θεραπεία
- Συστηματικές εκδηλώσεις (ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω συνδεδόμενα με τη νόσο συμπτώματα ή ευρήματα):
 - Απώλεια βάρους $\geq 10\%$ τους τελευταίους 6 μήνες
 - Μεγάλη καταβολή δυνάμεων (κατάσταση ικανότητας κατά ECOG ≥ 2)
 - Πυρετός $> 38^\circ\text{C}$ για ≥ 2 εβδομάδες χωρίς παρουσία λοίμωξης
 - Νυχτερινές εφιδρώσεις για διάστημα > 1 μήνα, χωρίς παρουσία λοίμωξης
- Ο απόλυτος αριθμός των λεμφοκυττάρων σε καμία περίπτωση δεν μπορεί να αποτελέσει τη μοναδική ένδειξη θεραπείας.
- Μεμονωμένη ήπια θρομβοπενία ($PLTs < 100 \times 10^9/L$), η οποία παραμένει σταθερή επί μακρόν επίσης δεν μπορεί αυτομάτως να αποτελεί τη μοναδική ένδειξη θεραπείας.

Έλεγχος πριν την έναρξη οποιασδήποτε γραμμής θεραπείας

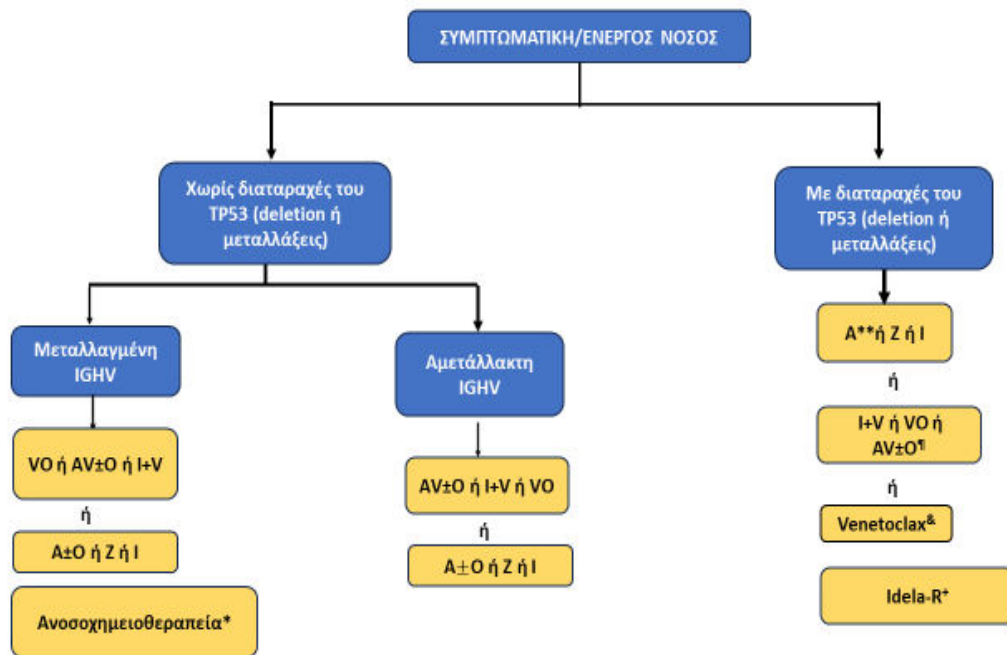
- Έλεγχος επιχρίσματος αίματος
- Ανοσοφαινότυπος αίματος
- Μυελόγραμμα και οστεομυελική βιοψία δύνανται αλλά δεν είναι απαραίτητο να γίνουν πριν την έναρξη της θεραπείας. Επιβάλλεται όμως σε περιπτώσεις μη δικαιολογούμενων κυτταροπενιών (κυρίως αναιμία και θρομβοπενία)
- Έλεγχος μεταλλάξεων της βαρειάς αλυσίδας της ανοσοσφαιρίνης (IGHV). **Η εξέταση αυτή διενεργείται στους ασθενείς άπαξ**
- Καρυότυπος (αίματος ή μυελού) και FISH για del(17p) [έλεγχος με FISH των del(13q), del(11q) και τρισωμία 12 δύνανται επίσης να διενεργηθούν αλλά δε χρησιμοποιούνται για την επιλογή θεραπείας]
- Έλεγχος για μεταλλάξεις p53 με NGS
- Αξονικές τομογραφίες τραχήλου, θώρακος και άνω και κάτω κοιλίας
- β₂ μικροσφαιρίνη
- Πλήρης βιοχημικός έλεγχος συμπεριλαμβανομένου του ελέγχου αιμόλυσης (άμεση Coombs, ΔΕΚ, απτοσφαιρίνες, χολερυθρίνη)
- Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων
- Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών ορού και ανοσοκαθήλωση ορού
- Καρδιολογικός έλεγχος (ΗΚΓ, υπερηχογράφημα καρδιάς)
- Έλεγχος για ηπατίτιδα Β και C και, επί θετικού αντι-HBc, απαραίτητα DNA-HBV
- Έλεγχος συννοσηροτήτων και συγχορηγούμενων φαρμάκων.
- PET scan σε ορισμένες περιπτώσεις, όταν υπάρχει υποψία συνδρόμου Richter, για την επιλογή της καταλληλότερης θέσης για βιοψία
- Βιοψία περιφερικού ή εν τω βάθει λεμφαδένα κατά περίπτωση (συχνά κατευθυνόμενη από τα ευρήματα του PET scan)

Σημείωση: Η αναζήτηση διαταραχών του *TP53*, με FISH για την έλλειψη 17p και με NGS για τις μεταλλάξεις, πρέπει να γίνεται πριν από κάθε γραμμή θεραπείας. Η πιθανότητα ύπαρξης αυτών των διαταραχών σε μη προθεραπευμένους ασθενείς είναι 4-8%, αυξάνεται όμως πολύ σε ασθενείς με ανθεκτική/υποτροπιάζουσα νόσο (30-40%) και σε ασθενείς με σύνδρομο Richter (50-60%). Η ανίχνευση παθολογικών μεταλλάξεων του *TP53* πρέπει να θεωρείται κλινικά σημαντική ανεξάρτητα από το αλληλικό φορτίο της μετάλλαξης (VAF), εφόσον βέβαια η εξέταση διενεργείται σε διαπιστευμένο εργαστήριο (ERIC ή/και GenQA).

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ 1ης ΓΡΑΜΜΗΣ

- Οι ασθενείς που δεν πληρούν τα κριτήρια έναρξης θεραπείας πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτική βάση. Αυτή η οδηγία αφορά όλους τους ασθενείς, ακόμα και αυτούς που έχουν αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες (π.χ. διαταραχές του *TP53*).
- Ενθαρρύνεται η ένταξη των ασθενών σε καλά σχεδιασμένες κλινικές μελέτες.
- Για τους ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια έναρξης θεραπείας συνιστάται ο κάτωθι θεραπευτικός αλγόριθμος:



VO: venetoclax-obinutuzumab, *AV*: acalabrutinib-venetoclax, *O*: obinutuzumab, *I+V*: ibrutinib+venetoclax, *A*: acalabrutinib, *Z*: zanubrutinib, *I*: ibrutinib, *Idela-R*: idelalisib-rituximab

1

*: Η ανοσοχημειοθεραπεία μπορεί να είναι ο συνδυασμός FCR (Fludarabine, Cyclophosphamide, Rituximab) ή BR (Bendamustine, Rituximab) ή συνδυασμός Obinutuzumab-Chlorambucil. Η επιλογή της γίνεται βάσει ηλικίας και συννοσηροτήτων. Να σημειωθεί ότι η ανοσοχημειοθεραπεία επιλέγεται όλο και λιγότερο συχνά στην εποχή των νεότερων παραγόντων. Η θέση της ανοσοχημειοθεραπείας περιορίζεται πλέον σήμερα για επιλεγμένους ασθενείς με μεταλλαγμένη IGHV και εφόσον γίνει ενδελεχής συζήτηση με τον ασθενή σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την τοξικότητά της.

**:: Η προσθήκη του Obinutuzumab στο Acalabrutinib σε ασθενείς με διαταραχές του TP53 δεν προσφέρει όφελος

†: Στην εγκριτική μελέτη AMPLIFY, του AV±O εντάχθηκαν ελάχιστοι ασθενείς με διαταραχές του TP53 και δη μόνο με μεταλλάξεις.

&: Η μονοθεραπεία με Venetoclax έχει έγκριση για ασθενείς με διαταραχές του TP53 που είτε έχουν λάβει είτε δεν είναι κατάλληλοι για BTK αναστολέα

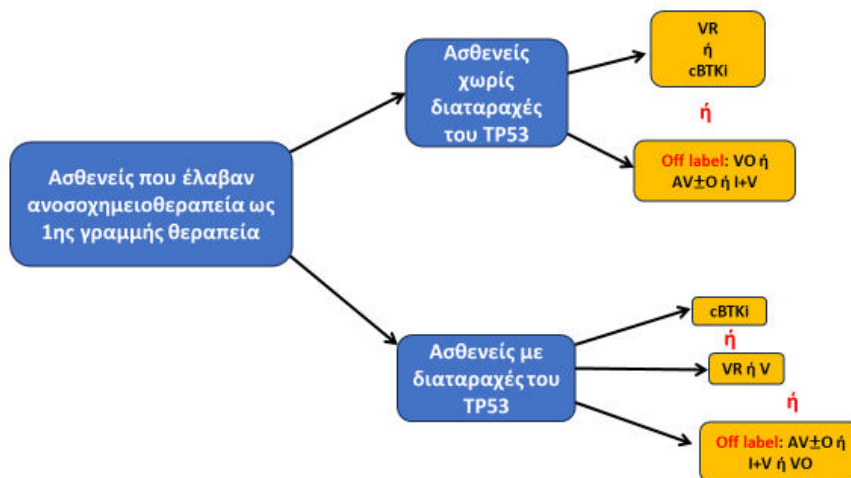
‡: Ο συνδυασμός Idelalisib-Rituximab έχει ένδειξη ως θεραπεία 1ης γραμμής σε ασθενείς με ΧΛΛ και διαταραχές του TP53 που δεν είναι κατάλληλοι για άλλες θεραπείες, στην καθημέραν όμως κλινική πρακτική εφαρμόζεται εξαιρετικά σπάνια.

Σημειώσεις:

1. Οι ανωτέρω επιλογές είναι εγκεκριμένες για τη θεραπεία 1^{ης} γραμμής όλων των ασθενών με ΧΛΛ.
2. Η προσθήκη obinutuzumab στον συνδυασμό AV±O είναι μεν εγκεκριμένη, αλλά συνοδεύεται από αυξημένη τοξικότητα έναντι του συνδυασμού AV.
3. Σε ορισμένους ηλικιωμένους ασθενείς με κακή κατάσταση ικανότητας, πολλές συνοσηρότητες και πολλαπλά συγχωρηγούμενα φάρμακα (frail) ενδεχομένως η επιλογή ενός ανοσοχημειοθεραπευτικού συνδυασμού όπως του Obinutuzumab-Chlorambucil ή του Rituximab-Chlorambucil ή απλώς μονοθεραπεία με Chlorambucil μπορεί να αποτελεί εναλλακτική επιλογή. Η σύσταση αυτή αφορά όχι μόνο τους μη προθεραπευμένους ασθενείς, αλλά και τους ασθενείς με ανθεκτική/υποτροπιάζουσα νόσο.
4. Επί δυσανεξίας σε έναν cBTKi → ιδέ ομάδα γ

ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ/ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

- Όπως και στους μη προθεραπευμένους ασθενείς έτσι και στην ανθεκτική/υποτροπιάζουσα ΧΛΛ, οι ασθενείς που δεν πληρούν τα κριτήρια έναρξης θεραπείας θα πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτική βάση.
- Ενθαρρύνεται η ένταξη των ασθενών σε καλά σχεδιασμένες κλινικές μελέτες.
- Οι ασθενείς ταξινομούνται σε ομάδες ανάλογα με την(τις) προηγούμενη(ες) θεραπεία(ες).

ΟΜΑΔΑ Α

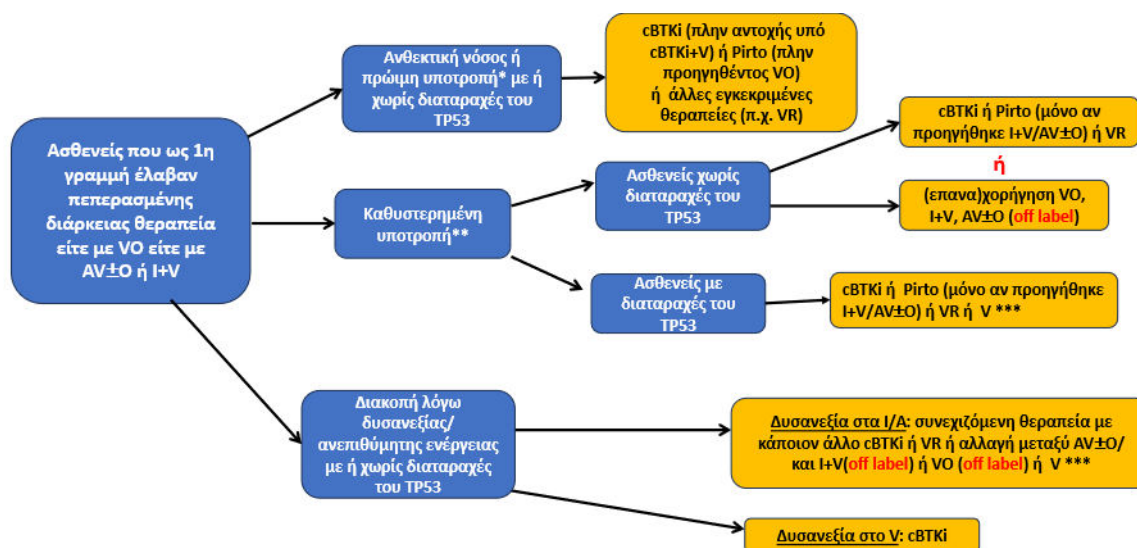
VR: venetoclax-rituximab, cBTKi: ομοιοπολικός αναστολέας της κινάσης του Bruton (Acalabrutinib, Zanubrutinib, Ibrutinib), VO: venetoclax-obinutuzumab, AV: acalabrutinib-venetoclax, O: obinutuzumab, I+V: ibrutinib+venetoclax, V: venetoclax

2

Σημειώσεις:

1. Ο συνδυασμός Idelalisib-Rituximab έχει ένδειξη ως θεραπείας ανθεκτικής/υποτροπιάζουσας νόσου, στην καθ'ημέραν όμως κλινική πρακτική εφαρμόζεται εξαιρετικά σπάνια
2. Η μονοθεραπεία με Venetoclax ενδείκνυται σε ασθενείς με διαταραχές του TP53 που είτε έχουν λάβει, είτε δεν είναι κατάλληλοι για τη χορήγηση BTK αναστολέα

ΟΜΑΔΑ Β



VO: venetoclax-rituximab, O: obinutuzumab, I+V: ibrutinib+venetoclax, cBTKί: ομοιοπολικός αναστολέας της κινάσης του Bruton (acalabrutinib, zanubrutinib, ibrutinib), Pirtο: pirtobrutinib, VR: venetoclax-rituximab, V: venetoclax

3

*πρώιμη υποτροπή, δηλαδή εντός 2 ετών από το τέλος της θεραπείας πεπερασμένης διάρκειας

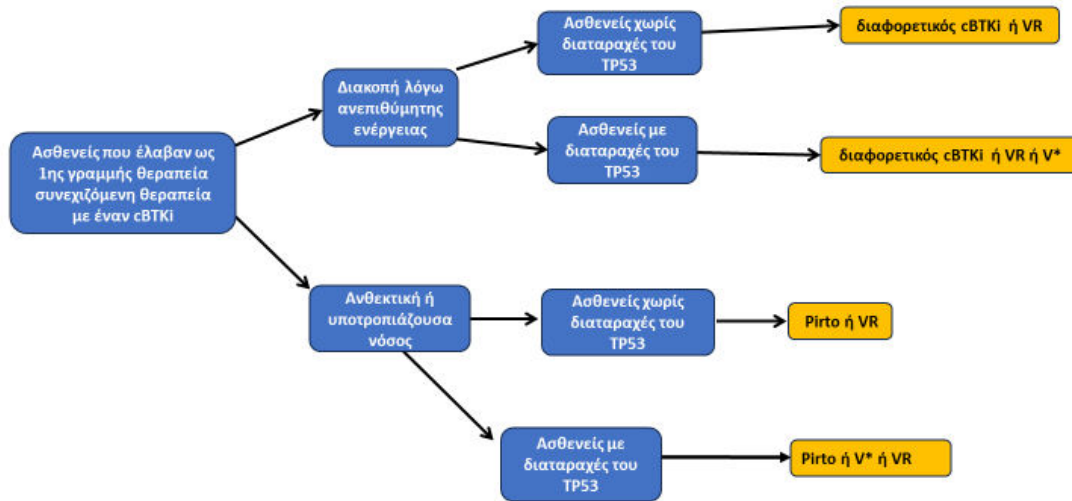
**καθυστερημένη υποτροπή, δηλαδή πέραν των 2 ετών από το τέλος της θεραπείας πεπερασμένης διάρκειας

***η μονοθεραπεία με Venetoclax έχει έγκριση για ασθενείς με διαταραχές του TP53 που είτε έχουν λάβει είτε δεν είναι κατάλληλοι για BTK αναστολέα

Σημειώσεις:

1. Ο συνδυασμός Idelalisib-Rituximab έχει ένδειξη ως θεραπεία ανθεκτικής/υποτροπιάζουσας νόσου, στην καθημέραν όμως κλινική πρακτική εφαρμόζεται εξαιρετικά σπάνια.
2. Αν και όλοι οι BTK αναστολείς έχουν παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες που χαρακτηρίζουν την κατηγορία (class effect), οι BTK αναστολείς 2ης γενεάς - Acalabrutinib και Zanubrutinib φαίνεται ότι τις εμφανίζουν σε πολύ μικρότερο βαθμό. Επιπλέον για τους δύο νεότερους BTK αναστολείς υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν ότι στην πλειονότητα των περιπτώσεων που χορηγούνται μετά από Ibrutinib λόγω ανεπιθυμητών ενεργειών, αυτές δεν επανεμφανίζονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τον νεότερο αναστολέα. Η παρατήρηση αυτή έγινε σε μελέτες που οι BTK αναστολείς δίνονταν ως συνεχιζόμενη θεραπεία.

ΟΜΑΔΑ Γ



cBTKi: ομοιοπολικός αναστολέας της κινάσης του Bruton (*acalabrutinib, zanubrutinib, ibrutinib*), **Pirto:** *pirtobrutinib*, **VR:** *venetoclax-rituximab*, **V:** *venetoclax*

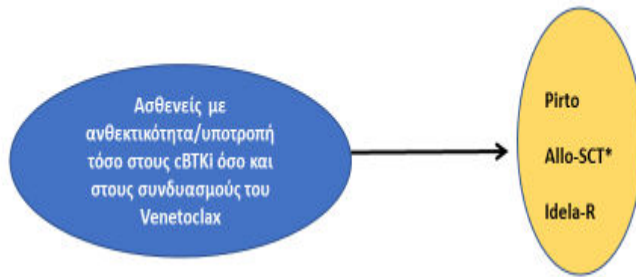
4

* Η μονοθεραπεία με Venetoclax έχει έγκριση για ασθενείς με διαταραχές του *TP53* που είτε έχουν λάβει, είτε δεν είναι κατάλληλοι για τη χορήγηση BTK αναστολέα.

Σημειώσεις:

Ο συνδυασμός Idelalisib-Rituximab έχει ένδειξη ως θεραπείας ανθεκτικής/υποτροπιάζουσας νόσου, στην καθημέραν όμως κλινική πρακτική εφαρμόζεται εξαιρετικά σπάνια.

ΟΜΑΔΑ Δ



cBTKi: ομοιοπολικός αναστολέας της κινάσης του Bruton, Pirto: pirtobrutinib, Idela-R: idelalisib-rituximab, Allo-SCT: αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

*Η allo-SCT σύμφωνα και με τις τελευταίες συστάσεις της ESMO του 2024 προτείνεται:

- σε ασθενείς με αποτυχία στην ανοσοχημειοθεραπεία και τους νεότερους παράγοντες ακόμα και με υψηλό κίνδυνο θνητότητας χωρίς υποτροπή ή
- σε ασθενείς με σύνδρομο Richter που σχετίζεται κλωνικά με τη ΧΛΛ και εφόσον το νόσημα ευρίσκεται σε ύφεση
- σε ασθενείς με ανθεκτικότητα στην ανοσοχημειοθεραπεία και παρουσία διαταραχών TP53, αλλά με πλήρη ανταπόκριση στη θεραπεία με νεότερους αναστολείς. Η allo-SCT σε αυτή την περίπτωση θα πρέπει να συζητείται με τον ασθενή ως ενδεχόμενο θεραπείας με σκοπό την ίαση, εφόσον ο κίνδυνος της μεταμόσχευσης είναι χαμηλός.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ**FCR**

Fludarabine	25 mg/m ²	ημέρα 1-3
Cyclophosphamide	250 mg/m ²	ημέρα 1-3
Rituximab	375 mg/m ²	ημέρα 1

Σημειώσεις:

- δίδονται έως 6 κύκλοι των 28 ημερών
- η δόση του rituximab την ημέρα 1 των κύκλων 2-6 είναι 500 mg/m²
- η fludarabine μπορεί να δοθεί και per os (δισκία) στη δόση 40mg/m²
- συστήνεται χορήγηση προφυλακτικής αγωγής έναντι P. Jiroveci και ερπητοϊών

Rituximab – Bendamustine (BR)

Bendamustine	90 mg/m ²	ημέρα 1,2 κάθε κύκλου
Rituximab	375 mg/m ²	ημέρα 1 (κύκλος 1)

Σημειώσεις:

- δίδονται έως 6 κύκλοι των 28 ημερών
- η δόση του rituximab την ημέρα 1 των κύκλων 2-6 είναι 500 mg/m²
- συστήνεται χορήγηση προφυλακτικής αγωγής έναντι P. Jiroveci και ερπητοϊών

Obinutuzumab- Χλωραμβουκίλη

Χλωραμβουκίλη	0.5 mg/Kg	ημέρες 1,15
Obinutuzumab:	κύκλος 1: 100 mg	ημέρα 1, 900 mg ημέρα 8, 1000 mg ημέρα 15
	κύκλοι 2-6: 1000 mg	ημέρα 1

Σημειώσεις:

- ο συνδυασμός δίδεται έως 6 κύκλους των 28 ημερών
- εναλλακτικά η χλωραμβουκίλη χορηγείται στη δόση των 10 mg/ημέρα για 7-10 ημέρες
- η χλωραμβουκίλη δύναται να χορηγηθεί και μόνη για 6 ακόμα κύκλους μέχρι την περάτωση του συνδυασμού
- συστήνεται χορήγηση προφυλακτικής αγωγής έναντι P. Jiroveci και ερπητοϊών

Rituximab - Χλωραμβουκίλη

Χλωραμβουκίλη	0.5 mg/Kg	ημέρες 1,15 κάθε κύκλου
Rituximab	375 mg/m ²	ημέρα 1 (κύκλος 1)

Σημειώσεις:

- ο συνδυασμός δίδεται έως 6 κύκλους των 28 ημερών
- εναλλακτικά η χλωραμβουκίλη χορηγείται στη δόση των 10 mg/ημέρα για 7-10 ημέρες
- η χλωραμβουκίλη δύναται να χορηγηθεί και μόνη για 6 ακόμα κύκλους μέχρι την περάτωση του συνδυασμού
- η δόση του rituximab την ημέρα 1 των κύκλων 2-6 είναι 500 mg/m²
- συστήνεται χορήγηση προφυλακτικής αγωγής έναντι P. Jiroveci και ερπητοϊών

Idelalisib-Rituximab (Idela-R)

Idelalisib 150mg bid, έως την αποτυχία της θεραπείας ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας

Rituximab 375 mg/m² εβδομάδα 1, 3, 7, 9, 13, 17, 21

Σημειώσεις:

- συστήνεται χορήγηση προφυλακτικής αγωγής έναντι P. Jiroveci και ερπητοϊών
- έλεγχος με PCR για CMV copies πριν από την έναρξη της θεραπείας και τακτική μοριακή παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Ibrutinib (I)

Ibrutinib 420 mg/ημέρα (1 tabl 420 mg qd), έως την αποτυχία της θεραπείας ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας

Acalabrutinib +/-Obinutuzumab (A ±O)

Acalabrutinib 100 mg bid, έως την αποτυχία της θεραπείας ή εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας

Δύναται να συνδυαστεί με obinutuzumab συγκεκριμένης διάρκειας για έως 6 κύκλους.

Obinutuzumab 100 mg ημέρα 1 του κύκλου 1, 900 mg ημέρα 1 ή ημέρα 2 του κύκλου 1, 1000 mg ημέρα * & 15 του κύκλου 1 και ημέρα 1 των κύκλων 2-6

Zanubrutinib (Z)

Η συνιστώμενη συνολική ημερήσια δόση του zanubrutinib είναι 320 mg. Η ημερήσια δόση μπορεί να ληφθεί είτε άπαξ ημερησίως (τέσσερα καψάκια των 80 mg) ή να διαιρεθεί σε δύο δόσεις των 160 mg δύο φορές ημερησίως (δύο καψάκια των 80 mg). Το zanubrutinib χορηγείται έως την αποτυχία της θεραπείας ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Pirtobrutinib (Pirto)

Η συνιστώμενη δόση είναι 200 mg (ή 2 δισκία των 100 mg) άπαξ ημερησίως. Το pirtobrutinib χορηγείται έως την αποτυχία της θεραπείας ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Venetoclax (V)

Venetoclax 400mg qd (4 δισκία την ημέρα), έως την αποτυχία της θεραπείας ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Προσοχή: Η δόση έναρξης είναι 20 mg venetoclax μία φορά ημερησίως για 7 ημέρες. Η δόση πρέπει να αυξάνεται σταδιακά, σε μια περίοδο 5 εβδομάδων, έως τη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 400 mg, όπως φαίνεται στον Πίνακα 1.

Το πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης, διάρκειας 5 εβδομάδων, είναι σχεδιασμένο για να μειώνει σταδιακά το φορτίο του όγκου και ως εκ τούτου τον κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου λύσης όγκου (TLS).

Πίνακας 1

Εβδομάδα	Ημερήσια δόση
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5 και στη συνέχεια	400 mg

Σημείωση: Λεπτομερείς οδηγίες για την πρόληψη και την αντιμετώπιση του TLS και άλλων μορφών τοξικότητας δίδονται στο φύλλο οδηγιών του φαρμάκου.

Συγχορήγηση Venetoclax+Obinutuzumab (θεραπεία 1^{ης} γραμμής) (V0)

Το venetoclax εδώ χορηγείται ως πεπερασμένης διάρκειας θεραπεία (συνολικά 12 κύκλοι). Κάθε κύκλος αποτελείται από 28 ημέρες: Στους 6 πρώτους κύκλους δίδεται σε συνδυασμό με Obinutuzumab και ακολουθούν 6 κύκλοι venetoclax ως μονοθεραπεία.

Το obinutuzumab χορηγείται ως εξής: κύκλος 1: 100 mg ημέρα 1, 900 mg ημέρα 1 ή ημέρα 2, 1000 mg ημέρα 8 & 15, κύκλοι 2-6: 1000 mg ημέρα 1

Το πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης του venetoclax, διάρκειας 5 εβδομάδων (βλέπε ανωτέρω) ξεκινάει την ημέρα 22 του κύκλου 1 και συνεχίζεται μέχρι την ημέρα 28 του κύκλου 2. Μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος τιτλοποίησης της δόσης, η συνιστώμενη δόση venetoclax είναι 400 mg μία φορά ημερησίως από την ημέρα 1 του κύκλου 3 του obinutuzumab έως την τελευταία ημέρα του κύκλου 12.

Συγχορήγηση Venetoclax+Rituximab (ανθεκτική/υποτροπιάζουσα νόσος) (VR)

Η συνιστώμενη δόση του venetoclax σε συνδυασμό με rituximab είναι 400 mg μία φορά ημερησίως.

Το rituximab χορηγείται αφού ο ασθενής έχει ολοκληρώσει το πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης και έχει λάβει την συνιστώμενη ημερήσια δόση των 400 mg venetoclax για 7 ημέρες. Το rituximab ξεκινά μετά από το πρόγραμμα τιτλοποίησης της δόσης διάρκειας 5 εβδομάδων ως εξής:

κύκλος 1 ημέρα 1 : 375 mg/m² και

κύκλοι 2-6 ημέρα 1: 500 mg/m²

Κάθε κύκλος έχει διάρκεια 28 ημέρες.

Το venetoclax λαμβάνεται για συγκεκριμένη χρονική διάρκεια 24 μηνών από την ημέρα 1 του κύκλου 1 της χορήγησης του rituximab.

Ibrutinib+Venetoclax (I+V)

Αρχικά μονοθεραπεία με ibrutinib 420 mg qd για 3 κύκλους, ακολουθούμενους από Ibrutinib σε συνδυασμό με venetoclax για 12 κύκλους (συμπεριλαμβανομένου σχήματος τιτλοποίησης της δόσης 5 εβδομάδων). Κάθε κύκλος είναι διάρκειας 28 ημερών. Η συνολική διάρκεια της θεραπείας είναι 15 κύκλοι.

Acalabrutinib-venetoclax ± obinutuzumab (AV±O)

- Η θεραπεία με acalabrutinib σε συνδυασμό με venetoclax, με ή χωρίς obinutuzumab, πρέπει να συνεχίζεται έως την πρόοδο της νόσου, την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή την ολοκλήρωση 14 κύκλων θεραπείας (κάθε κύκλος διαρκεί 28 ημέρες).
- Το acalabrutinib χορηγείται από την ημέρα 1 του κύκλου 1 για συνολικά 14 κύκλους.
- Το venetoclax ξεκινά την ημέρα 1 του κύκλου 3 και χορηγείται για συνολικά 12 κύκλους, ξεκινώντας με δόση 20 mg αυξανόμενη εβδομαδιαίως σε 50 mg, 100 mg, 200 mg και τελικά 400 mg.
- Εάν το acalabrutinib χορηγείται σε συνδυασμό με venetoclax και obinutuzumab, τότε το obinutuzumab χορηγείται σε δόση 100 mg την ημέρα 1 του κύκλου 2, ακολουθούμενη από 900 mg την ίδια ημέρα ή την ημέρα 2. Στη συνέχεια, χορηγείται obinutuzumab 1.000 mg την ημέρα 8 και 15 του κύκλου 2, και 1.000 mg την ημέρα 1 των κύκλων 3 έως 7. Η συνολική διάρκεια χορήγησης του obinutuzumab είναι 6 κύκλοι.

ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΒΤΚ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ IBRUTINIB/ ACALABRUTINIB/ ZANUBRUTINIB/ PIRTOBRUTINIB ΣΤΗΝ ΚΑΘ'ΗΜΕΡΑΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

- Διακοπή 3-7 ημέρες πριν και μετά από επεμβατικές διαδικασίες
- Εκχυμώσεις (grade 1) αποτελούν κλινική εκδήλωση ακόμη και χωρίς τη συγχορήγηση αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών φαρμάκων και δεν προδικάζουν την εμφάνιση μείζονος αιμορραγικής επιπλοκής
- Συγχορήγηση αντιαιμοπεταλιακών ή αντιπηκτικών φαρμάκων (DOAC ή LMWH) φαίνεται ότι είναι ασφαλής
- Συνδυασμένη αντιπηκτική και αντιαιμοπεταλική αγωγή αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν Ibrutinib
- Τακτικός έλεγχος για το ενδεχόμενο εμφάνισης κοιλιακής μαρμαρυγής
- Αρτηριακή υπέρταση ενδεχομένως να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ως εκ τούτου συστήνεται ο τακτικός έλεγχός της (π.χ. μέτρηση 1-2 φορές την εβδομάδα)
- Θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο προσαρμογής των δόσεων των ΒΤΚ αναστολέων επί συγχορήγησης αναστολέων CYP3A4 (πχ αζόλες, μακρολίδια και διλτιαζέμη) ή επαγωγέων του CYP3A4 (πχ ριφαμπυκίνη, καρβαμαζεπίνη) ή φαρμάκων που αυξάνουν τα επίπεδα της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (πχ διγοξίνη, νταμπιγκατράν).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Κυτταρομετρία ροής για ΧΛΛ

Δείκτης	Β-ΧΛΛ	score	Άλλα Β λεμφοϋπερπλαστικά σύνδρομα	score
SIg	Ασθενής έκφραση	1	Ισχυρή έκφραση	0
CD5	Θετικό	1	Αρνητικό *	0
CD23	Θετικό	1	Αρνητικό	0
CD79b/CD22	Ασθενής έκφραση	1	Ισχυρή έκφραση	0
FMC7	Αρνητικό	1	Θετικό	0

Άλλα χαμηλού βαθμού κακοηθείας λεμφώματα score 0-2, ΧΛΛ score 4-5, άτυπη ΧΛΛ score 3

Σταδιοποίηση ΧΛΛ κατά Binet

Στάδιο	Κλινικά χαρακτηριστικά
A	Hb \geq 10g/dl, Plt \geq 100x10 ⁹ /L και < 3 προσβεβλημένες περιοχές
B	Hb \geq 10g/dl, Plt \geq 100x10 ⁹ /L και \geq 3 προσβεβλημένες περιοχές
C	Hb < 10g/dl ή Plt < 100x10 ⁹ /L

Προσβεβλημένες περιοχές

- Τραχηλική χώρα συμπεριλαμβανομένου και του δακτυλίου Waldeyer (προσμετράται ως μία περιοχή ακόμη και εάν η διόγκωση αφορά περισσότερες από μία ομάδες λεμφαδένων ή και αμφοτερόπλευρα)
- Μασχαλιαία χώρα (αμφοτερόπλευρη προσβολή προσμετράται ως μία περιοχή)
- Βουβωνική χώρα, συμπεριλαμβανόμενων και των επιπολής μηριαίων λεμφαδένων (αμφοτερόπλευρη προσβολή προσμετράται ως μία περιοχή)
- Σπλην διογκωμένος κατά την κλινική εξέταση
- Ήπαρ διογκωμένο κατά την κλινική εξέταση

Σταδιοποίηση ΧΛΛ κατά Rai

Στάδιο	Κλινικά χαρακτηριστικά
0	Μόνο λεμφοκυττάρωση στο περ. αίμα και μυελό των οστών
I	Λεμφοκυττάρωση και λεμφαδενοπάθεια
II	Λεμφοκυττάρωση με σπληνομεγαλία ή /και ηπατομεγαλία
III	Λεμφοκυττάρωση με Hb < 11g/dl
IV	Λεμφοκυττάρωση με Plt < 100x10 ⁹ /L

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). Chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., editors. WHO Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. 5th ed. Lyon (France): IARC Press; 2022. p. 147–151.
2. Hallek M, Cheson B, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;25: 2745-2760.
3. Gaidano G, Rossi D. The mutational landscape of chronic lymphocytic leukemia and its impact on prognosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017:329–337.
4. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Electronic address: ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2024;35(5):403-423.
5. Sachanas S, Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK, et al. Greek Consensus on Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Treatment. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2025. 17; e2025014
6. Coutré SE et al: Management of adverse events associated with idelalisib treatment: expert panel opinion. *Leuk Lymphoma*. 2015;56:2779-86.
7. de Weerd I et al: Incidence and management of toxicity associated with ibrutinib and idelalisib: a practical approach. *Haematologica*. 2017 Oct;102(10):1629-1639.
8. Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος: Imbruvica, Zydelig, Venclyxto, Calquence, Brukinsa, Jaypirca
9. Barr P, et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv*. 2022 Jun 14;6(11):3440-3450
10. Fisher K, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med* 2019;380:2225-2236
11. Furman R, et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2014;370:997-1007
12. Stilgenbauer S, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. 2016;17(6): 768-778
13. Kater A, et al. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. *NEJM Evid* 2022;1(7)
14. Brown JR, Seymour JF, Jurczak W, et al. Fixed-Duration Acalabrutinib Combinations in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2025;392(8):748-762.
15. Sharman J, 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: 1171–117.
16. Braun J, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2023; 388:319-332

17. Jurczak W, et al. Three-Year Follow-up of the Ascend Trial: Acalabrutinib Vs Rituximab Plus Idelalisib or Bendamustine in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2021; 138 (Supplement 1): 393.
18. 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 Nov 1;39(31):3441-3452.
19. Mato A, et al. Pirtobrutinib after a Covalent BTK Inhibitor in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2023;389:33-44.
20. Sharman J, et al. Phase III Trial of Pirtobrutinib Versus Idelalisib/Rituximab or Bendamustine/Rituximab in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor–Pretreated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN CLL-321). *J Clin Oncol*. Jun 2025. doi.org/10.1200/JCO-25-00166
21. Brown JR, Eichhorst B, Lamanna N, O’Brien SM, Tam CS, Qiu L, et al. Sustained benefit of zanubrutinib vs ibrutinib in patients with relapsed/refractory CLL/SLL: final comparative analysis of ALPINE. *Blood*. 2024;144(26):2706–2717.
22. Shadman M, Kahl BS, Munir T, Brown JR, Robak T, Ghia P, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: median 5-year follow-up of SEQUOIA. *J Clin Oncol*. 2025;43(7):780–787.
23. Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, 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(3):787–798.
24. Kipps TJ, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, et al. Long-term studies assessing outcomes of ibrutinib therapy in patients with del(11q) chronic lymphocytic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19(11):715–722.