

À propos des auteurs



Anthea Peters, M.D., M.Sc., FRCPC

La D^{re} Peters est hématologue au *Cross Cancer Institute* d'Edmonton, en Alberta, et professeure agrégée au Département d'oncologie de l'Université de l'Alberta. Elle a obtenu son doctorat en médecine à l'Université de la Saskatchewan et sa résidence en médecine interne à l'Université de l'Alberta. Elle a effectué sa formation en hématologie, ainsi qu'un stage postdoctoral en lymphome à l'Université de Calgary. Ses intérêts cliniques et de recherche sont axés sur le lymphome et la leucémie lymphoïde chronique (LLC), avec un intérêt particulier pour les troubles lymphoprolifératifs post-transplantation.

Affiliations de l'autrice : Hématologue, *Cross Cancer Institute*. Professeure agrégée, Département d'oncologie, Université de l'Alberta, Calgary, Canada



Robert Puckrin, M.D., FRCPC

Le D^r Robert Puckrin est hématologue au Centre *Arthur Child Cancer* et à l'Université de Calgary, à Calgary, au Canada. Ses principaux domaines d'intérêt sont le lymphome, les thérapies cellulaires, les anticorps bispécifiques, les essais cliniques et les données du monde réel.

Affiliations de l'auteur : *Alberta Health Services* et Université de Calgary, Calgary, Canada

Diagnostic et prise en charge du lymphome à petits lymphocytes (LPL) en 2025 par rapport à la leucémie lymphoïde chronique (LLC)

Anthea Peters, M.D., M.Sc., FRCPC
Robert Puckrin, M.D., FRCPC

Introduction

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) et le lymphome à petits lymphocytes (LPL) (ou lymphome lymphocytaire) sont reconnus comme une seule entité pathologique, mais avec des manifestations phénotypiques distinctes. La LLC et le LPL diffèrent par l'emplacement des cellules cancéreuses. On observe une atteinte prédominante dans sang périphérique (SP) dans la LLC et une atteinte ganglionnaire et splénique dans le LPL¹⁻³. Cet article examinera les approches historiquement divergentes adoptées pour traiter la LLC et le LPL, mettra en évidence les progrès récents dans la compréhension de leur biologie commune et plaidera en faveur d'une approche unifiée de la prise en charge dans le monde réel ainsi que de l'inclusion dans les essais cliniques pour les deux entités.

Définitions des maladies et nomenclature

La LLC et le LPL se caractérisent tous deux par une accumulation anormale de lymphocytes B matures clonaux coexprimant le CD5 et le CD23¹. L'immunophénotype commun à la LLC et au LPL se présente par l'expression de CD19 et CD5 et une faible expression des immunoglobulines (Ig) de surface IgM/IgD, CD20, CD22 et CD79b, tandis que les CD23 et CD200 sont fortement positifs². Selon les lignes directrices de l'atelier international 2018 sur la LLC (iwCLL), le diagnostic de la LLC repose sur la mise en évidence de cellules B clonales persistantes dans le sang périphérique $\geq 5 \times 10^9/L$ depuis ≥ 3 mois ou par des cytopénies dues à une infiltration de la moelle osseuse (MO)¹. Pour les patients présentant $< 5 \times 10^9/L$ de cellules B clonales dans le sang périphérique, le LPL est

diagnostiqué en présence d'une lymphadénopathie et/ou d'une organomégalie, alors que celles-ci sont absentes dans la lymphocytose à cellules B monoclonales (MBL, *monoclonal B lymphocytosis*).

La biologie du LPL par rapport à la LLC

Peu d'études ont tenté de définir les caractéristiques moléculaires propres au LPL mais les données disponibles suggèrent que les différences biologiques entre le LPL et la LLC sont mineures. Moia *et al.* ont comparé les caractéristiques moléculaires dans le SP, les ganglions lymphatiques (GL) et l'ADN tumoral circulant (ADNtc) de patients atteints de LPL en utilisant le séquençage multirégional⁴. Étonnamment, seulement 22 % des mutations géniques représentatives étaient communes aux trois compartiments, contrairement au lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et au lymphome de Hodgkin, dans lesquels l'ADNtc est plus représentatif de la tumeur. Tooze *et al.* ont comparé l'expression des récepteurs de chimiokines, l'analyse par puce à ADN de polymorphisme de nucléotide simple (SNP, *single nucleotide polymorphism*) et le profil protéomique entre la LLC et le LPL afin de déterminer la base biologique de leurs présentations cliniques légèrement différentes⁵. Les récepteurs de chimiokines CXCR3 et CXCR4, impliqués dans la migration et le maintien des niches, étaient plus fortement exprimés dans la LLC, tandis que le CD49b, une molécule d'adhésion, était plus fortement exprimé dans le LPL.

Martinez-Trillos *et al.* ont décrit un vaste ensemble de données concernant 777 patients atteints de LLC et 113 patients atteints de LPL et ont comparé les caractéristiques cliniques et le profil mutationnel⁶. Lorsque les patients atteints

de LLC de stade Rai 0 et de stade Binet A (stade A0) ont été exclus, les seules caractéristiques biologiques significativement différentes de la LLC étaient une expression plus élevée de CD38, CD49d et la trisomie 12, dont aucunes n'altèrent la prise en charge clinique. Il n'y avait aucune différence en ce qui concerne la délétion 17p (del[17p]) entre la LLC et le LPL, ce qui est en accord avec des études antérieures³. Les profils d'expression génique du sang n'ont également révélé aucune différence entre la LLC et la SLL, ce qui confirme encore leur biologie sous-jacente commune.

Présentation clinique du LPL

L'âge médian au moment du diagnostic du LPL est d'environ 70 à 75 ans, ce qui est semblable à la LLC⁵⁻¹⁰. La plupart des patients présentent une lymphadénopathie (> 95 %), tandis que certains présentent une splénomégalie (> 25 %), une atteinte modérée du SP ou de la MO ou, plus rarement, une atteinte d'autres organes extraganglionnaires (5 à 20 %)^{7,9}. Une proportion des patients atteints de LLC (5 à 20 %) semblent présenter une maladie localisée^{3,6-9}, bien qu'une évaluation rigoureuse de l'atteinte du SP ou de la MO puisse révéler des signes de maladie ailleurs. Les symptômes systémiques ou « B » sont rares⁷⁻⁹. Un sous-groupe de patients atteints de LLC peut développer une présentation plus agressive sur le plan clinique, compatible avec une LLC ou un LPL accéléré ou une transformation de Richter en LDCBG⁷.

La plupart des patients atteints de LPL présentent un hémogramme relativement normal, car la présence de lymphocytes B clonaux circulants $\geq 5 \times 10^9/L$ ou de cytopénies attribuables à une atteinte de la moelle osseuse est considérée comme une LLC1. Une lymphocytose peut cependant survenir dans le sang périphérique au fil du temps, car certains patients atteints de LPL évoluent vers un phénotype LLC évident ou vice versa^{6,7,9}. L'évolution d'un LPL vers la phase leucémique n'affecte pas les issues des patients⁶. Notons que des études plus anciennes ont fait état d'une prévalence plus élevée d'atteinte de la moelle osseuse (43 à 92 %) ou de cytopénies (4 à 15 %)^{3,11} chez les patients atteints de LPL, mais celles-ci ont été publiées avant que les critères de diagnostic de la iwCLL de 2018 pour le LPL ne soient révisés pour exiger une « absence de

cytopénies causées par un infiltrat clonal de la moelle osseuse »¹.

Évaluation diagnostique du LPL

Une biopsie ganglionnaire est généralement nécessaire pour établir un diagnostic de LPL, mais si la cytométrie en flux du sang périphérique est cohérente avec un immunophénotype de LLC (avec $< 5 \times 10^9/L$ de cellules B clonales) et que l'examen physique ou l'imagerie révèle des ganglions lymphatiques hypertrophiés, le diagnostic de LPL peut être déduit. L'imagerie diagnostique n'est généralement pas nécessaire pour la stadification initiale ou l'évaluation de la réponse de la LLC ou du LPL dans la pratique clinique courante, mais elle peut être réalisée pour l'inclusion dans un essai clinique, pour déterminer le risque de lyse tumorale avant le vénétoclax ou pour les patients chez lesquels on soupçonne une transformation de Richter¹. Les patients atteints de LPL devraient subir des analyses de marqueurs pronostiques moléculaires (p. ex., statut de mutation *IGHV*, statut de mutation *TP53*, cytogénétique) du SP, d'un GL et/ou de la MO chaque fois que possible¹², bien que cela semble rarement être effectué dans la pratique clinique de routine⁷. En l'absence de cellules malignes suffisantes dans le SP et la MO, le tissu lymphatique peut être utilisé pour déterminer le statut de la mutation *TP53* par séquençage de nouvelle génération (SGN) et la présence de la del(17p) par hybridation in situ en fluorescence (FISH), avec les mises en garde que le tissu frais ou congelé est toujours préféré au tissu fixé au formol, en raison de la dégradation de l'ADN et que les capacités des laboratoires locaux pour chaque test varient¹³.

Lignes directrices dans le traitement du LPL

De nombreux patients atteints de LPL sont asymptomatiques au moment du diagnostic et peuvent être d'abord gérés par une surveillance active jusqu'à ce que les critères de l'iwCLL pour le début du traitement soient satisfaits¹. Les indications les plus courantes pour instaurer un traitement sont notamment une lymphadénopathie ou une splénomégalie progressive ou symptomatique, des cytopénies à médiation immunitaire réfractaires ou une atteinte extraganglionnaire⁷. Une étude a observé que les patients atteints de LPL ont un délai avant le

premier traitement plus court que ceux atteints de LLC, bien que cette différence n'ait pas persisté lors de la comparaison appariée de patients atteints de LPL et de LLC de même stade⁶.

Historiquement, de nombreux patients atteints de LPL ont été traités en utilisant des approches thérapeutiques développées pour le lymphome folliculaire et d'autres lymphomes non hodgkiniens à cellules B indolents (LNHi), plutôt que pour la LLC. Ceci est illustré par une directive de la Société italienne d'hématologie de 2015 qui recommandait des stratégies de prise en charge similaires pour le LPL, le lymphome de la zone marginale et le lymphome lymphoplasmocytaire¹⁴. Les progrès réalisés dans la compréhension de la biologie commune de la LLC et du LPL ont conduit à un consensus croissant sur le fait que les patients atteints de LPL devraient être traités de la même manière que ceux atteints de LLC. Cela se reflète dans les lignes directrices actuelles du Canada¹⁵, de la Chine¹⁶, de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO)¹⁷, de la *Lymphoma Research Foundation*¹⁸ et du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)¹⁹ des États-Unis, qui recommandent toutes des approches thérapeutiques similaires pour les deux maladies. Le traitement du LPL n'est toutefois pas explicitement abordé par les directives publiées par la *British Society for Haematology*^{20,21} ou les groupes australasiens²² et néerlandais HOVON, ce qui souligne la nécessité permanente de clarifier et d'harmoniser la prise en charge du LPL et de la LLC entre les régions.

La seule distinction entre la LLC et le LPL dans les directives de traitement concerne l'utilisation potentielle de la radiothérapie pour les patients atteints d'un LPL localisé symptomatique, qui est mentionnée comme option de traitement dans les directives de l'ESMO et du NCCN, entre autres^{14,16,17,19}. Les données étayant cette approche de radiothérapie se limitent par contre à de petites cohortes de l'ère moderne et suggèrent des taux de rechute relativement élevés avec cette stratégie²⁴.

Représentation du LPL dans les essais cliniques sur la LLC

Les patients atteints de LPL ont malheureusement été exclus de nombreux essais cliniques pivots sur la LLC, notamment les essais CLL10, CLL11, CLL13, CLL14, A041202, ELEVATE-TN, ELEVATE-RR et MURANO. En effet, une analyse de 56 essais cliniques de

phase II et III cités dans les directives du NCCN 2024 a révélé que les patients atteints de LPL n'étaient explicitement inclus que dans 38 % des essais cliniques sur la LLC entre 1999 et 2020²⁵. Paradoxalement, plutôt que d'être inclus dans des essais sur la LLC, les patients atteints de LPL ont été inclus dans de nombreux essais cliniques consacrés au lymphome folliculaire et à d'autres lymphomes à cellules B indolents au cours de cette période, notamment dans les essais StIL NHL1 et GADOLIN. L'inclusion des patients atteints d'un LPL dans les essais cliniques sur la LLC a varié selon les classes de thérapies, allant de 0 % des essais cliniques évaluant l'immunochimiothérapie ou les inhibiteurs de BCL2, à 67 % avec les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (ITKB) ou les combinaisons d'inhibiteurs de la TKB et de BCL2²⁵.

L'exclusion arbitraire des patients atteints d'un LPL de la recherche clinique sur la LLC représente un obstacle important à la participation aux essais cliniques et à l'accès équitable aux thérapies innovantes contre le cancer. Afin de remédier à ce problème, les directives de l'iwCLL de 2018 stipulent que « l'inclusion de patients atteints de LPL dans les essais cliniques sur la LLC est encouragée »¹. Fait rassurant, l'inclusion de patients atteints de LPL dans les essais cliniques sur la LLC cités dans les lignes directrices du NCCN a augmenté au fil du temps, passant de 13 % dans les études dont le recrutement a débuté entre 1999 et 2012 à 55 % dans celles qui ont débuté à partir de 2013²⁵. Qui plus est, les patients atteints de LPL semblent être admissibles à 77 % des essais cliniques en cours ou prévus sur la LLC enregistrés sur ClinicalTrials.gov en novembre 2024²⁵. Malgré ces améliorations prometteuses dans la conception des essais cliniques, les patients atteints de LPL restent exclus de plusieurs essais récents ou en cours, notamment les essais AMPLIFY, CELESTIAL-TNCLL et CLL17, ce qui souligne la nécessité de continuer à soutenir l'inclusion du LPL dans la recherche clinique sur la LLC.

Prise en charge du LPL dans la pratique clinique

La prise en charge du LPL dans la pratique clinique reste très variable, ce qui reflète l'exclusion historique des patients atteints de LPL des essais cliniques sur la LLC et les incohérences antérieures dans les directives thérapeutiques. Une étude rétrospective portant

sur 60 patients atteints de LPL traités en Alberta entre 2015 et 2022 a révélé que 55 % d'entre eux avaient reçu des traitements sous-optimaux traditionnellement utilisés pour les lymphomes à cellules B indolents plutôt que des traitements spécifiques à la LLC⁷. Il s'agissait notamment de traitements utilisés dans le traitement du LNHi comme le rituximab en monothérapie, le rituximab en entretien ou à faibles doses, plutôt que des traitements spécifiques à la LLC comme l'immunochimiothérapie à base d'anthracycline ou de platine, et même de la greffe de cellules souches autologues⁷. Bien que les patients ayant commencé un traitement entre 2019 et 2022 aient été plus susceptibles de recevoir des traitements conformes aux directives pour la LLC que ceux traités entre 2015 et 2018 (64 % contre 28 %), certains patients atteints de LPL ont continué à recevoir une immunochimiothérapie ou une monothérapie au rituximab au lieu d'un inhibiteur de la BTK ou de BCL2, tous deux financés par les régimes publics⁷. Des pratiques de traitement divergentes pour le LPL ont été signalées de manière similaire lors d'études menées en Europe et aux États-Unis⁸⁻¹⁰.

Compte tenu des preuves solides issues des essais cliniques qui confirment l'efficacité et la tolérance supérieures des nouveaux agents ciblés par rapport à l'immunochimiothérapie dans la LLC, il est probable que les patients atteints de LPL tireraient des bénéfices similaires de ces traitements plutôt que des schémas thérapeutiques traditionnellement utilisés pour les LNHi. Les analyses de sous-groupes des essais SEQUOIA et HELIOS suggèrent une efficacité comparable des inhibiteurs de la TKB dans les populations atteintes de LLC et de LPL²⁶⁻²⁸, bien que les conclusions définitives soient limitées en raison du petit nombre de patients atteints de LPL inclus. Les données du monde réel confirment l'efficacité des inhibiteurs de la TKB et de BCL2 chez de petites cohortes de patients atteints de LPL^{7,9}. Toutefois, des essais cliniques supplémentaires et des données du monde réel avec des patients atteints de LPL sont nécessaires pour mieux définir les risques et les avantages des nouveaux traitements utilisés dans la LLC – compte tenu notamment de l'activité préférentielle des inhibiteurs de la TKB dans les maladies ganglionnaires, du risque accru de syndrome de lyse tumorale associé aux inhibiteurs de BCL2 en cas d'adénopathie volumineuse et de l'applicabilité incertaine des stratégies de traitement ciblant la maladie résiduelle minimale (MRM) chez les

patients sans atteinte manifeste de la moelle osseuse²⁵.

Conclusions

Le LPL et la LLC représentent la même entité pathologique, mais diffèrent légèrement dans leur présentation clinique. La différenciation entre le LPL et la LLC est largement théorique, car ils partagent des caractéristiques biologiques, évoluent souvent d'un phénotype de la maladie à l'autre, ont des taux de réponse similaires au traitement et ne présentent aucune différence perceptible en termes de résultats. La distinction arbitraire entre le LPL et la LLC peut avoir des conséquences négatives pour les patients, telles que l'exclusion de l'accès à de nouvelles thérapies dans les systèmes de santé publics et une détresse émotionnelle ou une confusion importante lorsque les patients sont informés qu'ils sont atteints d'un lymphome, puis d'une leucémie. Bien que de nombreuses lignes directrices stipulent désormais que la LLC et le LPL doivent être traités de manière identique, certaines ne traitent pas explicitement du LPL et de nombreux essais cliniques limitent le recrutement à la LLC et excluent la LPL sans justification. À l'avenir, nous encourageons les promoteurs d'essais cliniques à inclure les patients atteints de LPL aux côtés de ceux atteints de LLC et les comités d'experts à intégrer explicitement le LPL dans les lignes directrices de pratique clinique de la LLC. Ces mesures sont essentielles pour garantir un accès équitable aux traitements et des soins optimaux à tous les patients atteints de LLC et de LPL.

Autrice correspondante

Anthea Peters, M.D., M.Sc., FRCPC

Courriel : anthea.peters@albertahealthservices.ca

Divulgations des liens financiers

A. P. : Aucune déclaration.

R. P. : Aucune déclaration.

Références

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745-60.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*.

- 2016;127(20):2375-90.
3. Santos FP, O'Brien S. Small lymphocytic lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: are they the same disease? *Cancer J*. 2012;18(5):396-403.
4. Moia R, Favini C, Ferri V, Forestieri G, Terzi Di Bergamo L, Schipani M, et al. Multiregional sequencing and circulating tumour DNA analysis provide complementary approaches for comprehensive disease profiling of small lymphocytic lymphoma. *Br J Haematol*. 2021;195(1):108-12.
5. Tooze JA, Hamzic E, Willis F, Pettengell R. Differences between chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma cells by proteomic profiling and SNP microarray analysis. *Cancer Genet*. 2017;218-219:20-38.
6. Martínez-Trillos A, Pinyol M, Delgado J, Aymerich M, Rozman M, Baumann T, et al. The mutational landscape of small lymphocytic lymphoma compared to non-early stage chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(10):2318-26.
7. Puckrin R, Owen C, Stewart D, Peters A. Real-world management of small lymphocytic lymphoma as chronic lymphocytic leukaemia versus an indolent non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2023;202(2):445-8.
8. Olszewski AJ, Shafqat H, Ali S. Disparate survival outcomes after front-line chemoimmunotherapy in older patients with follicular, nodal marginal zone and small lymphocytic lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(4):942-50.
9. Cencini E, Calomino N, Sicuranza A, Gozzetti A, Fabbri A, Bocchia M. Are small lymphocytic lymphoma and chronic lymphocytic leukemia the same disease? The unsolved dilemma. *J Chemother*. 2024;36(6):501-5.
10. Sachanas S, Pangalis GA, Fink AM, Bahlo J, Fischer K, Levidou G, et al. Small Lymphocytic Lymphoma: Analysis of Two Cohorts Including Patients in Clinical Trials of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group (GCLLSG) or in "Real-Life" Outside of Clinical Trials. *Anticancer Res*. 2019;39(5):2591-8.
11. Tsimberidou AM, Wen S, O'Brien S, McLaughlin P, Wierda WG, Ferrajoli A, 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(29):4648-56.
12. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111(12):5446-56.
13. Malcikova J, Tausch E, Rossi D, Sutton LA, Soussi T, Zenz T, et al. ERIC recommendations for TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia-update on methodological approaches and results interpretation. *Leukemia*. 2018;32(5):1070-80.
14. Tarella C, Arcaini L, Baldini L, Barosi G, Billio A, Marchetti M, et al. Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology, and Italian Group for Bone Marrow Transplantation guidelines for the management of indolent, nonfollicular B-cell lymphoma (marginal zone, lymphoplasmacytic, and small lymphocytic lymphoma). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(2):75-85.
15. Owen C, Banerji V, Johnson N, Gerrie A, Aw A, Chen C, et al. Canadian evidence-based guideline for frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: 2022 update. *Leuk Res*. 2023;125:107016.
16. Association HCoCM, Association HCoCA-C, Leukemia CWGfCL. [The guidelines for diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma in China(2022)]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2022;43(5):353-8.
17. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(1):23-33.
18. Soumerai JD, Barrientos JC, Ahn IE, Coombs CC, Gladstone DE, Hoffmann MS, et al. Consensus Recommendations from the 2024 Lymphoma Research Foundation Workshop on Treatment Selection and Sequencing in CLL or SLL. *Blood Adv*. 2024.
19. N. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 1.2025 — October 1, 2024 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf2024 [
20. Schuh AH, Parry-Jones N, Appleby N, Bloor A, Dearden CE, Fegan C, et al. Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2018;182(3):344-59.
21. Walewska R, Parry-Jones N, Eyre TA, Follows G, Martinez-Calle N, McCarthy H, et al. Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2022;197(5):544-57.
22. Anderson MA, Bennett R, Badoux X, Best G, Chia N, Cochrane T, et al. Chronic lymphocytic leukaemia Australasian consensus practice statement. *Intern Med J*. 2023;53(9):1678-91.
23. Raa DGT, van der Straten L, van Gelder M, Kersting S, Levin MD, Mous R, et al. Diagnosis, treatment and supportive management of chronic lymphocytic leukemia: recommendations of the Dutch HOVON CLL working group. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(10):2276-89.
24. Burlile JF, Saifi O, Laughlin B, Harmsen WS, Rule WG, Peterson JL, et al. Local Control after Low-Dose Radiation for Two Rare Forms of Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* . 2023;117(2):e459.
25. Puckrin R, Owen C, Peters A. Underrepresentation of Small Lymphocytic Lymphoma in Clinical Trials for Chronic Lymphocytic Leukemia. *Eur J Haematol*. 2024.
26. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W, 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(8):1031-43.
27. Tam CS, Robak T, Ghia P, Kahl BS, Walker P, Janowski W, et al. Zanubrutinib monotherapy for patients with treatment naïve chronic lymphocytic leukemia and 17p deletion. *Haematologica*. 2021;106(9):2354-63.
28. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(2):200-11.