

Note de la rédaction : Cet article a été rédigé à partir d'une conférence à la mémoire de Helene Hudson donnée en 2022 à Victoria en Colombie-Britannique, lors de la conférence annuelle de l'Association canadienne des infirmières en oncologie.

# Leucémie lymphoïde chronique et anxiété : « surveiller et continuer à vivre » plutôt qu'« observer et attendre »

par Nanette Cox-Kennett

## RÉSUMÉ

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est l'hémopathie maligne la plus courante. La majorité des personnes qui reçoivent un diagnostic de LLC entrent dans l'étape du suivi consistant à observer l'évolution de la maladie et à attendre. Cela peut donner l'impression d'avoir une épée de Damoclès au-dessus de la tête, mais le fait est que 30 % des personnes atteintes n'auront jamais besoin de traitement. Étant étroitement surveillés, les patients se disent anxieux, désemparés et déprimés. En effet, nous savons peu de choses sur l'expérience de ces patients et sur les interventions visant à adoucir leur parcours (Damen, 2022). Voulant « faire quelque chose », ils peuvent être tentés par des thérapies alternatives coûteuses et non éprouvées. Chaque visite en clinique est une occasion de donner au patient des informations pertinentes et compréhensibles, des ressources pour gérer l'anxiété et des réponses aux besoins non satisfaits; on l'aide ainsi à partager la prise de décisions. Pour la suite des choses, la perspective de « surveiller et continuer à vivre » au lieu d'« observer et attendre » peut aider les personnes atteintes de LLC à mieux vivre cette épreuve.

## AUTEURE



Nanette Cox-Kennett, M.Sc.inf.,  
Infirmière praticienne en hématologie  
et greffe de moelle osseuse, Cross  
Cancer Institute, Edmonton en  
Alberta, 11560 University Avenue,  
Edmonton (Alberta) T6G 1Z2

Tél. : 780-432-8514

Télec. : 780-432-8888

[nanette.coxkennett@albertahealthservices.ca](mailto:nanette.coxkennett@albertahealthservices.ca)

## INTRODUCTION

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est un cancer indolent des lymphocytes B, qui se transforment en anticorps produisant des plasmocytes. Il s'agit de la forme de leucémie la plus courante chez les personnes âgées au Canada. En effet, les statistiques récoltées en 2018 estiment à 1 780 le nombre de nouveaux diagnostics chaque année (Statistiques Canada et al., 2023). La plupart des patients reçoivent la nouvelle après des tests sanguins « de routine » ou fortuitement, en passant d'autres examens. Ils sont la plupart du temps asymptomatiques

et présentent peu de signes physiques. La stadification de la LLC (Rai ou Binet) va de 0/1 (aucune évidence, sauf une lymphocytose ou de petites zones présentant une lymphadénopathie) à 3 ou 4, où une cytopénie est observée et un traitement, envisagé (Rai et al., 1975; Binet et al., 1981). Il n'a pas été prouvé qu'une intervention précoce améliore les chances de survie (Owen, 2018). La majorité des patients qui viennent de recevoir un diagnostic doivent « observer et attendre » jusqu'à ce qu'ils répondent aux critères de traitement normalisés internationaux (voir le tableau 1), qui n'ont pas vraiment changé depuis des décennies.

Tableau 1

LLC : réactions normales et critères de traitement

À quoi s'attendre avec la LLC?	Critères de traitement
Augmentation du nombre de globules blancs	Il n'y a pas de chiffre magique pour déclencher le traitement. Si le nombre de globules blancs double en moins de six mois (sans infection), le traitement ou le rapprochement du suivi peuvent être préconisés.
Variations probables de l'hémoglobine ou des plaquettes en raison du dysfonctionnement du système immunitaire ou du piégeage de cellules dans la rate.	Taux d'hémoglobine ou nombre de plaquettes inférieur à 100 (sans fluctuation) et non relié à d'autres causes (ex. carence en vitamines) Ou Crise auto-immune – baisse rapide du taux d'hémoglobine ou des plaquettes suite à une destruction cellulaire ne répondant pas aux stéroïdes.
Augmentation de la taille des ganglions lymphatiques	Ganglions lymphatiques volumineux (10 cm).
Augmentation du volume de la rate	Gonflement de la rate causant un débordement de 6 cm ou plus sous les côtes.
Fièvre ou sueurs nocturnes	Quotidiennement ou sur une période prolongée (plus de deux semaines) sans qu'il y ait infection.
Fatigue	Incapacité d'effectuer les tâches quotidiennes ou activités habituelles sans autre maladie, avec manifestation importante de la LLC. Perte de poids de 10 % ou plus en six mois sans autre raison apparente.

Adapté par Hallek et al., 2018

Le diagnostic de LLC est généralement anxiogène, et le fait d'apprendre qu'il n'y aura pas de traitement l'est encore plus. Afin de rassurer leurs patients, les professionnels doivent, dès la première consultation, s'attendre à répondre aux questions fréquemment posées et parler de l'avenir de façon optimiste.

## CONTEXTE

Dans une étude portant sur plus de 100 patients, les personnes interrogées ont dit se sentir à la fois soulagées et anxieuses après leur première consultation, et seulement 54 % considéraient avoir eu réponse à toutes leurs questions (Association of Community Cancer Centers, 2022). La rencontre laisse les patients confus et inquiets pour leur avenir. Il faut savoir que le temps n'a pas nécessairement raison de l'anxiété. Dans le cadre d'une étude menée auprès de 1 482 patients, Shanafelt et collaborateurs (2007) ont conclu que, plus de deux ans après le diagnostic, plus de la moitié (55,9 %) des patients pensent encore à la LLC quotidiennement. Leur étude a aussi permis de constater que le bien-être psychologique n'avait pas changé significativement lors du suivi, trois ans plus tard. Une publication récente de Damen et collaborateurs (2022) porte sur les besoins en soins de soutien non satisfaits chez ces patients en hématologie qui « observent et attendent » et vivent beaucoup de détresse, d'anxiété et de symptômes dépressifs. Des problèmes d'adaptation et une baisse de qualité de vie étaient fortement associés à davantage de besoins insatisfaits chez les personnes plus jeunes. Plus précisément, les préoccupations portaient sur l'accès à l'information, les résultats des tests, le soutien psychologique et les soins centrés sur la personne.

En réponse aux inquiétudes et autres préoccupations souvent exprimées par les patients pendant la première consultation, l'enseignement structuré sur la LLC a permis de renforcer leurs connaissances et leur participation à la prise de décision (Rocque et al., 2018). Les infirmières en oncologie occupent un rôle central dans l'équipe de soins et sont souvent les premières personnes à

répondre aux questions des patients. Il est donc préférable, dès la consultation initiale, que les infirmières réalisent une évaluation complète et diligente et qu'elles planifient adéquatement leurs interventions. Des informations pouvant être transmises aux patients qui viennent de recevoir le diagnostic de LLC sont présentées ci-après. Elles sont organisées en fonction des questions qui reviennent fréquemment.

### Pourquoi ne pas traiter tout de suite?

Les gens connaissent généralement mieux les tumeurs solides, des cancers plus souvent diagnostiqués que l'on associe au stade avancé ou métastatique et à un sombre pronostic. Avec les hémopathies malignes, il n'y a pas de masse susceptible d'atteindre d'autres tissus et la plupart des leucémies ne sont habituellement pas classées par niveau de gravité. Les patients atteints d'une LLC doivent savoir qu'un stade de maladie plus avancé ne change pas la réponse au traitement. En outre, il n'a pas été démontré qu'une intervention précoce améliorerait la survie globale; elle n'est d'ailleurs pas recommandée à l'extérieur du cadre d'essais cliniques (Owen et al., 2018). En fait, l'intervention précoce a plutôt démontré qu'elle stimulait l'évolution des clones de la LLC en induisant une résistance à la « chimio-immunothérapie » (Gerber et al., 2017).

### Qu'est-ce que vous observez exactement?

Il est important d'expliquer clairement les critères de traitement. Des renseignements concrets dans un outil de référence pratique (une capture d'écran sur le téléphone, par exemple) permettront au patient de s'évaluer lui-même (voir le tableau 1). Même si les résultats des tests sur le nombre de globules blancs et la lymphocytose monoclonale sont souvent à l'origine du diagnostic, on s'attend à observer l'augmentation lente et graduelle de la maladie sans qu'aucun chiffre précis ne dicte en soi une nouvelle approche. De plus, une lymphadénopathie peut être présente (mais pas toujours) et fluctuer au fil du temps, avec des poussées qui peuvent survenir en cas de stress physique. L'emplacement des ganglions

lymphatiques doit être examiné avec le patient et il faut s'attendre à ce que des ganglions apparaissent ou grossissent. L'augmentation importante et rapide de la lymphadénopathie en l'absence de stress physique (maladie) devrait être rapportée au professionnel en oncologie.

### Quand aurai-je besoin d'un traitement, selon vous?

Les outils pronostiques pour la LLC sont nombreux. Ils se basent sur les caractéristiques du patient et sur différents biomarqueurs comme les anomalies cytogénétiques et les mutations génétiques. Ces outils permettent de prédire le délai avant le premier traitement ainsi que les périodes sans traitement. Il faut cependant savoir qu'ils ne sont pas tous disponibles dans tous les centres de traitement et pas encore tout à fait au point (Molica et al., 2016; Kleinstern et al., 2020). Ces renseignements sont souvent demandés par les patients qui reçoivent un diagnostic de LLC, même si cela ne change pas le plan de traitement. C'est pour cette raison que l'on préfère transmettre ce genre d'informations seulement plus tard, lorsque le traitement est nécessaire (Owen et al., 2018).

Certains diront que les scores de pronostic élevés pourraient servir les patients qui ont besoin d'un suivi plus serré. Toutefois, cela pourrait être faussement rassurant pour ceux ayant des mutations génétiques non testées, puisqu'elles ne sont pas considérées dans les systèmes de score pronostique (Kleinstern et al., 2020). Il ne faut pas oublier que les suivis plus rapprochés engendrent des coûts additionnels pour le système de santé. Ces tests spécialisés et coûteux doivent être refaits au moment du traitement, puisque les mutations génétiques évoluent au fil du temps (Guieze et Wu, 2015).

Chez les patients qui courent un très faible risque de maladie selon l'Index pronostique international pour la LLC (IPI-LLC), un sur trois aura besoin d'une thérapie après 10 ans (Parikh et al., 2021). Dans une cohorte de 705 patients ayant reçu le diagnostic depuis peu, Rassenti et collaborateurs (2008) ont calculé un délai médian de

2,5 à 10 ans avant le premier traitement, et parfois même plus de 20 ans pour certains patients. Le fait de donner des renseignements factuels et généraux aux patients qui viennent de recevoir un diagnostic de LLC en se basant sur ces données regroupées à propos du premier traitement peut s'avérer rassurant.

**Comment mettre les chances de mon côté?**

Jusqu'à 66 % des patients atteints d'une LLC interrogés en 2014 étaient aussi suivis en médecine non conventionnelle ou en médecine douce (D'Arena et al., 2014). Discuter de ces avenues thérapeutiques avec le patient

lors de la première consultation permet d'établir le lien de confiance entre lui et l'équipe soignante, qui démontre ainsi son ouverture aux thérapies alternatives. Cela peut faciliter le partage d'information lors des rencontres subséquentes. Les suppléments proposés pour la LLC sont nombreux, et la liste s'allonge chaque année. Il peut être déroutant et complexe de différencier les différents produits disponibles sur le marché, étant donné qu'ils sont, pour la plupart, non réglementés. Actuellement, un résumé des données probantes sur l'efficacité des suppléments de thé vert, de curcumine, de vitamine D et d'huile d'olive extra vierge s'imposerait,

et les connaissances au sujet des interactions médicamenteuses, lorsque connues (voir le tableau 2), doivent elles aussi être approfondies. Cette liste de quatre suppléments (dont les données reposent sur des essais cliniques de phase 1/2) exclut les thérapies complémentaires pour lesquelles il n'existe que des preuves observées in vitro et des rapports de cas. Il est utile de définir ce que sont des données cliniques de qualité (données d'études) et de proposer des sites Web canadiens reconnus (ex. lymphoma.ca ou clcanada.ca) aux patients qui souhaitent mener leurs propres recherches.

**Tableau 2**

*Résumé des essais cliniques sur les suppléments utilisés en guise de traitement alternatif de la LLC*

	Supplément	Dosage	Essai	Participants	Résultats	Toxicité
Shanafelt et al., 2013	Épigallocatechine gallate (EGCG) ou extrait de thé vert	EGCG 2000 mg BID × 6 mois sur 12	Phase 2	n = 42 Phase 1/2 de la LLC	TRG = 2,4 % Diminution de 20 % du nombre de lymphocytes chez 1/3 patients	Toxicité gastro-intestinale Hépatotoxicité * Avis de sécurité de Santé Canada à propos des lésions hépatiques (gouvernement du Canada, 2017)
Golombic et al., 2015	Curcumine	2000 mg/1 fois par jour × 6 mois sur 12	Phase 2	n = 21 Phase 0/1 de la LLC	Diminution de 20 % des leucocytes chez 4 patients sur 21 Augmentation des leucocytes chez 1 patient sur 21 patients	Toxicité gastro-intestinale
Sfeir et al., 2017	Vitamine D	50 000 UI/ semaine × 6 mois maximum, puis une fois par mois × 3 ans	Phase 1 Phase 2 pas encore communiquée (code NCT 01787409)	n = 13 patients ayant la LLC n = 145 patients ayant un lymphome	LLC ou lymphome : aucun résultat rapporté * essai sur le terrain pas encore rapporté	1 patient avec symptômes passagers (1 sem.) de légère hypercalcémie en contexte de lésion rénale aiguë sous antibiotiques
Baron et al., 2018	Quercétine	500 mg BID × 3 mois sur 12	Phase 1	n = 3 n'ont pas répondu au traitement ou aucune option thérapeutique	2/3 avaient un nombre de leucocytes stable	Aucune toxicité rapportée
Rojas-Gil et al., 2021	Huile d'olive de Corfu (Grèce) à haute teneur en oléocanthal et oléacine	40 ml/jour × 3 mois sur 12	Phase 2	n = 22 Phases 0/1/2	Leucocytémie médiane de 16,9 à 11,7 à la fin du traitement Aucune différence statistique observée dans le nombre de lymphocytes	Aucune modification constatée des lipides

TRG = taux de réponse globale

### À quelle fréquence devrais-je passer des examens de santé?

Le suivi de la LLC repose sur des analyses sanguines et des examens physiques. Au début de la maladie, le suivi peut être assuré par le médecin de famille ou l'oncologue. La fréquence des analyses sanguines n'est pas précisée dans les lignes directrices canadiennes actuelles (Owen et al., 2018). Toutefois, nous savons qu'une prise de sang aux six mois ou moins est généralement recommandée pour suivre l'évolution de la maladie. Le patient et le médecin peuvent, d'un commun accord, décider de rapprocher ces suivis.

Pour certains patients, le fait de faire des analyses sanguines plus fréquemment peut être rassurant (Damen et al., 2022). Les professionnels de la santé qui utilisent un dossier médical électronique peuvent inviter leurs patients à le consulter pour voir les résultats. Le patient doit toutefois bien comprendre qu'il est normal que la lymphocytose progresse au fil du temps. La connaissance des lignes directrices thérapeutiques favorise également l'interprétation des résultats et diminue les appels aux spécialistes.

### Qu'arrivera-t-il lorsque j'aurai besoin d'un traitement?

Les options de traitement dépendront des facteurs de risque propres au patient, comme la cytogénétique, les mutations moléculaires, les interactions médicamenteuses, mais aussi son état de santé (Owen et al., 2018). Chaque patient peut être admissible à au moins une option de traitement, en fonction des modèles de financement provinciaux. Un patient ayant plus d'une option peut s'attendre à ce qu'on lui parle de son pronostic, des résultats probants et de la possibilité de participer à la prise de décision. Les comorbidités, les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et le calendrier des traitements (en continu ou pour une durée fixe) peuvent influencer la décision du clinicien.

### Quelle est l'efficacité du traitement?

La LLC est depuis longtemps considérée comme une maladie incurable, mais traitable à souhait. Cette perspective s'est améliorée au fil du temps, le

taux de survie se rapprochant de plus en plus de celui du groupe témoin apparié pour l'âge (da Cunha-Bang et al., 2016). Le traitement de la maladie a changé radicalement à l'arrivée d'agents oraux plutôt bien tolérés comme les inhibiteurs de BCL-2 et les inhibiteurs de la BTK. La survie médiane sans progression n'a pas été atteinte pour de nombreux nouveaux agents thérapeutiques au suivi de quatre ans (Eichhorst et al., 2023; Sharman et al., 2022). Pour la première fois, il a été démontré que les patients de plus de 65 ans recevant des inhibiteurs de la BTK de première génération prolongeraient de 8 ans leur espérance de vie, si on les compare à des personnes en bonne santé du même âge (Ghia et al., 2023). Bien qu'il s'agisse d'une option de moins en moins proposée, certains patients récolteront davantage de bénéfices avec des traitements plus « anciens » comme la chimiothérapie et les anticorps monoclonaux, puisqu'ils permettent d'observer des plateaux dans la courbe de survie sans progression et pourraient indiquer la guérison fonctionnelle (Fischer et al., 2016). Les patients peuvent se rassurer, il existe de nombreuses options de traitements très bien tolérés et permettant d'obtenir d'excellents résultats.

### Est-ce que je devrais m'inquiéter?

Les mots « observer et attendre » font souvent référence à cette période sans traitement pharmacologique. Cependant, les verbes employés suggèrent la passivité. Voilà pourquoi on les a remplacés par « surveiller et continuer à vivre », qui sonnent plus dynamiques et positifs pour la personne qui vient de recevoir le diagnostic de LLC.

La surveillance implique qu'on réalise les analyses sanguines et qu'on observe les symptômes et l'état physique de la personne avec rigueur. Les patients sont encouragés à prendre part au processus en consultant le dossier électronique et en documentant leur état à l'aide d'applications mises au point par des organismes nationaux (ex. CLL Watch and Wait Tracker de Lymphome Canada à lymphoma.ca). Le fait de surveiller les tendances peut fournir de précieux renseignements sur l'évolution, ou la stabilité, de la maladie. Il est important de

souligner la variabilité auto-immune et réactionnelle pouvant se refléter dans les analyses sanguines. Il faut savoir que la rate peut piéger des plaquettes et des lymphocytes dans les moments de stress physique. Pour cette raison, il est important de dégager les tendances, et les tests répétés peuvent être rassurants. La légère diminution des plaquettes ou de l'hémoglobine au fil du temps est un signe plus préoccupant et annonciateur qu'une valeur qui fluctue.

« Continuer à vivre », rappelle l'importance de profiter de la vie, sans toujours penser au traitement. Apprendre que l'on est atteint d'un cancer peut être très anxiogène et le professionnel de la santé doit faire preuve d'empathie et ne pas minimiser la détresse psychologique de ses patients (Shanafelt et al., 2007). À la fin de la première consultation suivant le diagnostic de LLC, après avoir discuté de la possibilité d'une longue période sans traitement et de la possibilité de ne jamais en avoir besoin, les patients peuvent choisir de se concentrer sur leur qualité de vie. On doit encourager l'offre de soutien psychologique par le centre de cancérologie, la collectivité ou des organisations nationales.

### Avenir

Les personnes atteintes de LLC peuvent bénéficier d'un long sursis de traitement. Il est donc possible qu'elles passent plusieurs années à suivre l'évolution de la maladie tout en continuant à vivre. Lorsque la prise en charge médicale s'impose, le traitement de la LLC peut être administré sur une certaine période ou en continu. Une autre période d'observation et d'attente est nécessaire lorsque la maladie récidive ou progresse pendant le traitement. La personne atteinte de LLC doit apprendre à vivre avec une maladie chronique, avec ou sans traitement. Un bon prestataire de soins en oncologie évaluera la santé physique et psychologique de son patient sur une base régulière pour garantir que le soutien et l'orientation se font adéquatement. D'autres recherches sur la gestion de l'anxiété basée sur l'enseignement au patient et l'incitation à agir ainsi que l'utilisation de termes comme « surveiller et continuer à vivre » pendant cette période sont nécessaires.



## RÉFÉRENCES

- Association Community Cancer Centers. (2022). *Are we speaking the same language: Insight from a patient and provider survey on CLL*. [https://www.accc-cancer.org/docs/projects/chronic-lymphocytic-leukemia-\(cll\)/cll\\_survey\\_insights-2022.pdf](https://www.accc-cancer.org/docs/projects/chronic-lymphocytic-leukemia-(cll)/cll_survey_insights-2022.pdf)
- Baron, B. W., Thirman, M. J., Giurcanu, M. C., & Baron, J. M. (2018). Quercetin therapy for selected patients with PIM1 kinase-positive chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: A pilot study. *Acta Haematologica*, 139 (2), 132–139. <https://doi.org/10.1159/000486361>
- Binet, J.L., Auquier, A., Dighiero, G., Chastang, C., Pignatelli, H., Coatsworth, J., Vaugier, G., Potrin, G., Colona, P., Oberling, F., Thomas, M., Tcherina, G., Jacquillat, C., Boivin, P., Lesty, C., Duault, M. T., Monconduit, M., Belabbes, S., & Gremy, F. (1981). A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*, 48(1), 198–206. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19810701\)48:1%3C198::aid-cnrcr2820480131%3E3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19810701)48:1%3C198::aid-cnrcr2820480131%3E3.0.co;2-v)
- Da Cunha-Bang, C., Simonsen, J., Rostgaard, K., Geisler, C., Hjalgrim, H., & Niemann, C. U. (2016). Improved survival for patients diagnosed with chronic lymphocytic leukemia in the era of chemo-immunotherapy: A Danish population – based study of 10455 patients. *Blood Cancer*, 6(11), e499. <https://doi.org/10.1038/bcj.2016.105>
- Damen, M. D. C., Westerweel, P. E., Levin, M. D., & Pelle, A. J. (2022). Unmet supportive care needs, anxiety and depression in haematology patients during watch-and-wait. *Psychooncology*, 31(2), 176–184. <https://doi.org/10.1002/pon.5800>
- D’Arena, G., Laurenti, L., Coscia, M., Cortelezzi, A., Chiarenza, A., Pozzato, G., Vigliotti, M. L., Nunziata, G., Fragasso, A., Villa, M. R., Grossi, A., Selleri, C., Deaglio, S., La Sala, A., Del Poeta, G., Simeon, V., Aliberti, L., De Martino, L., Giudice, A., Musto, P., De Feo, V. (2014). Complementary and alternative medicine use in patients with chronic lymphocytic leukemia: an Italian multicentric survey. *Leukemia & Lymphoma*, 55(4), 841–847. <https://doi.org/10.3109/10428194.2013.803223>
- Eichhorst, B., Niemann, C. U., Kater, A. P., Furstenau, M., von Tresckow, J., Zhang, C., Robrecht, S., Gregor, M., Juliusson, G., Thornton, P., Staber, P. B., Tadmor, T., Lindstrom, V., da Cunha-Bang, C., Schneider, C., Poulsen, C. B., Illmer, T., Schottker, B., Nosslinger, T., ... & Hallek, M. (2023). First-line venetoclax combinations in chronic lymphocytic leukemia. *The New England Journal of Medicine*, 388, 1739–1754. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213093>
- Fischer, K., Bahlo, J., Fink, A. M., Goede, V., Herling, C. D., Cramer, P., Langerbeins, P., von Tresckow, J., Engelke, A., Maurer, C., Kovacs, G., Herling, M., Tausch, E., Kreuzer, K.-A., Eichhorst, B., Böttcher, S., Seymour, J. F., Ghia, P., Marlton, P., ... & Hallek, M. (2016). Long-term remission after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: Updated results of the CLL8 trial. *Blood*, 127(2), 208–215. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-651125>
- Ghia, P., Owen, C., Barrientos, J. C., Barr, P. M., Mato, A. R., Shi, C., Szoke, A., Abbazio, C., Krigsfeld, G. S., & Burger, J. A. (2022). Initiating first-line (1L) Ibrutinib (Ibr) in patients (pts) with chronic lymphocytic leukemia (CLL) improves overall survival (OS), outcomes to rates approximating an age-matched population of ≥ 65 years. *Blood*, 140(1), 4159-4161. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-163257>
- Golombick, T., Diamond, T. H., Manoharan, A., & Ramakrishna, R. (2015). The effect of curcumin (as Meriva) on absolute lymphocyte count (ALC), NK cells and T cell populations in patients with stage 0/1 chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Cancer Therapy*, 6 (7), 566–571. <http://dx.doi.org/10.4236/jct.2015.67061>
- Government of Canada. (2017, November 15). *Summary of safety review- green tea extract – containing natural health products – assessing the potential risk of liver injury (hepatotoxicity)*. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/green-tea-extract-containing-natural-health-products-assessing-potential-risk-liver-injury.html>
- Guieze, R., & Wu, C. J. (2015). Genomic and epigenomic heterogeneity in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 126(4), 445–453. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-02-585042>
- Hallek, M., Cheson, B. D., Catovsky, D., Caligaris-Cappio, F., Dighiero, G., Döhner, H., Hillmen, P., Keating, M., Montserrat, E., Chiorazzi, N., Stilgenbauer, S., Rai, K. R., Byrd, J. C., Eichhorst, B., O’Brien, S., Robak, T., Seymour, J. F., & Kipps, T. J. (2018). iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*, 131 (25), 2745–2760. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-806398>
- Kleinster, G., O’Brein, D. R., Li, X., Tian, S., Kabat, B. F., Rabe, K. G., Norman, A. D., Yan, H., Vachon, C. M., Boddicker, N. J., Call, T. G., Parikh, S. A., Bruins, L., de Campos, C. B., Leis, J. F., Shanafelt, T. D., Ding, W., Cerhan, J. R., Kay, N. E., ... & Braggio, E. (2020). Tumor mutational load predicts time to first treatment in chronic lymphocytic leukemia (CLL) and monoclonal B-cell lymphocytosis beyond the CLL international prognostic index. *American Journal of Hematology*, 95(8), 906–917. <https://doi.org/10.1002%2Fajh.25831>
- Molica, S., Shanafelt, T. D., Giannarelli, D., Gentile, M., Mirabelli, R., Cutrona, G., Levato, L., Renzo, N. D., Raimondo, F. D., Musolino, C., Angrilli, F., Famà, A., Recchia, A. G., Chaffee, K. G., Neri, A., Kay, N. E., Ferrarini, M., & Morabito, F. (2016). The chronic lymphocytic leukemia international prognostic index predicts time of first treatment in early CLL: Independent validation in a prospective cohort of early stage patients. *American Journal of Hematology*, 91(11), 1090-1095. <https://doi.org/10.1002/ajh.24493>
- Owen, C., Gerrie, A. S., Banerji, V., Assouline, S., Chen, C., Robinson, K. S., Lye, E., & Fraser, G. (2018). Canadian evidence-based guidelines for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Current Oncology*, 25(5), 461–474. <https://doi.org/10.3747/co.25.4092>
- Parikh, A. S., Rabe, K. G., Kay, N. E., Call, T. G., Ding, W., Leis, J. F., Kenderian, S. S., Muchtar, E., Wang, Y., Koehler, A. B., Schwager, S. M., Lesnick, C. E., Kleinster, G., Dyke, D. V., Hanson, C. A., Braggio, E., Slager, S. L., & Shanafelt, T. D. (2021). The CLL international prognostic index predicts outcomes in monoclonal B-cell lymphocytosis and Rai 0 CLL. *Blood*, 138(2), 149-159. <https://doi.org/10.1182/blood.2020009813>
- Rai, K. R., Sawitsky, A., Cronkite, E. P., Chanana, A. D., Levy, R. N., & Pasternack, B. S. (1975). Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 46(2), 219-234. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-737650>

- Rassenti, L. Z., Jain, S., Keating, M. J., Wierda, W. G., Grever, M. R., Byrd, J. C., Kay, N. E., Brown, J. R., Gribben, J. G., Neuberg, D. S., He, F., Greaves, A. W., Rai, K. R., & Kipps, T. J. (2008). Relative value of ZAP-70, CD38, and immunoglobulin mutation status in predicting aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, *112*(5), 1923–1930. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-05-092882>
- Rocque, G., Williams, C., Halilova, K., Borate, U., Jackson, B., Van Laar, E., Pisu, B., Butler, T., Davis, R., Mehta, A., Knight, S., & Safford, M. (2018). Improving shared decision-making in chronic lymphocytic leukemia through multidisciplinary education. *Translational Behavioral Medicine*, *8*(2), 175–182. <https://doi.org/10.1093/tbm/ibx034>
- Rojas-Gil, A. P., Kodonis, I., Ioannidis, A., Nomikos, T., Dimopoulos, I., Kosmidis, G., Katsa, M. E., Melliou, E., & Magiatis P. (2022). The effect of dietary intervention with high-oleocanthal and oleacein olive oil in patients with early-stage chronic lymphocytic leukemia: A pilot randomized trial. *Frontiers in Oncology*, *11*, 810249. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.810249>
- Sfeir, J. G., Drake, M. T., LaPlant, B. R., Maurer, M. J., Link, B. K., Berndt, T. J., Shanafelt, T. D., Cerhan, J. R., Habermann, T. M., Feldman, A. L., & Witzig, T. (2017). Validation of a vitamin D replacement strategy in lymphoma or chronic lymphocytic leukemia. *Blood Cancer Journal*, *7*(2), e526. <https://doi.org/10.1038/bcj.2017.9>
- Shanafelt, T. D., Bowen, D., Venkat, C., Slager, S. L., Zent, C. S., Kay, N. E., Reinalda, M., Sloan, J. A., & Call, T. G. (2007). Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: A international survey of 1482 patients. *British Journal of Hematology*, *139*(2), 255–264. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06791.x>
- Shanafelt, T. D., Call, T. G., Zent, C. S., Leis, J. F., Laplant, B., Bowen, D. A., Roos, M., Laumann, K., Ghosh, A. K., Lesnick, C., Lee, M. J., Yang, C. S., Jelinek, D. F., Erlichman, C., & Kay, N. E. (2013). Phase 2 trial of daily, oral polyphenon e in patients with asymptomatic, Rai stage 0 to II chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*, *119*(2), 363–370. <https://doi.org/10.1002/cncr.27719>
- Sharman, J. P., Egyed, M., Jurczak, W., Skarbnik, A., Pagel, J. M., Flinn, I. W., Kamdar, M., Munir, T., Walewska, R., Corbett, G., Fogliatto, L. M., Herishanu, Y., Banjeri, V., Coutre, S., Follows, G., Walker, P., Karlsson, K., Chia, P., Janssens, A., ... & Byrd, J. C. (2022). 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*, *36*(4), 1171–1175. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01485-x>
- Statistics Canada. (2023, May 16). *Number and rates of new cases of primary cancer, by cancer type, age group and sex*. <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tb11/en/tv.action?pid=131001101>