DOI: 10.33741/0435-1991.41.23

ЗМІНА ПОГЛЯДІВ НА ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ЛІМФОЦИТАРНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ І ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Лукавецький Л. М., Виговська Я. І., Виговська О. Я.

*ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»,
Львів, Україна*

Резюме

Метою сучасного лікування пацієнтів з хронічною лімфоцитарною лейкемією (ХЛЛ) є досягнення тривалої та стійкої ремісії, глибина якої визначається негативним статусом мінімально залишкової хвороби (МЗХ). За останнє десятиліття кардинально змінились підходи до шляхів досягнення такої відповіді на лікування. Повна заміна схем хіміоімунотерапії (ХІТ) на нехіміотерапевтичні режими лікування ХЛЛ знаменує прихід нової «chemo-free» епохи в терапію цього захворювання. Зміни у підходах до лікування ХЛЛ ставлять перед гематологами низку викликів та питань, які стали особливо актуальними під час пандемії COVID-19. На даний час різко зменшилися покази до застосування ХІТ, хоча ця терапія залишається актуальною в групі молодих пацієнтів стандартного ризику, без супутніх захворювань. У статті представлені також результати власних досліджень – оцінка ефективності лікування хворих на ХЛЛ за схемою ХІТ, а саме ритуксимабом з хлорамбуцилом (RClb): медіана виживання без прогресії при застосуванні схеми RClb становила 26 місяців, а медіана загального виживання – не досягнута. В результаті лікування повна ремісія спостерігалась у 45,5 % хворих, у решти – часткова ремісія. В Україні схема RClb була і залишається однією з ефективних терапевтичних опцій. Однак, можливість пацієнтів з ХЛЛ тривалий час отримувати ефективний пероральний протилейкемічний лікарський засіб в амбулаторних умовах з досягненням глибокої МЗХ-негативної відповіді – нова реальність сучасної гематології.

Вже сьогодні міжнародні дослідження демонструють кращі результати «chemo-free» режимів не тільки в більш ефективній елімінації лейкемічних клонів, але й в суттєвому збільшенні частоти негативної МЗХ після завершення терапії, що відкриває крім кількісних, ще і якісні переваги при застосуванні нехіміотерапевтичних схем лікування. Також вагомою перевагою «chemo-free» схем є значно менший імуносупресивний вплив на організм пацієнта при порівнянні з традиційною ХІТ, що є важливим аспектом для хворих з ХЛЛ, зокрема з огляду на пандемію COVID-19. На сьогодні не визначено єдиного алгоритму послідовності призначення пацієнтам препаратів «chemo-free» та їх комбінацій, однак, переваги нехіміотерапевтичних режимів є очевидними, і тому нові опції лікування ХЛЛ потребують якомога швидшого впровадження в рутинну практику гематологів.

Ключові слова: огляд, хронічна лімфоцитарна лейкемія; хіміоімунотерапія, «chemo-free» лікування, мінімально залишкова хвороба, COVID-19, виживання без прогресії.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування: дослідження не мало спонсорської підтримки.

CHANGE OF APPROACH TO MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: REVIEW OF LITERATURE AND OUR OWN RESEARCHES

Lukavetsky L. M., Vygovska Ya. I., Vygovska O. Ya.

*SI «Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine of NAMS of Ukraine»,
Lviv, Ukraine*

Abstract

The aim of the modern treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL) is to achieve the sustained long-term deep remission characterized with negative status of the minimal residual disease (MRD). Over the last decade, approaches to the ways of achievement of such a profound response have changed significantly. Almost complete transition from immunochemotherapy (ICT) treatment schemes to non-chemotherapeutic protocols marks the beginning of a new «chemo-free» era of CLL treatment history. Such changes in CLL treatment approach pose a number of challenges and questions for hematologists especially in conditions of COVID-19 pandemic. Currently, the indications for ICT administration are significantly reduced although this treatment is still applicable for the group of young CLL patients of standard risk without comorbidities. The paper also presents the results of our own studies evaluating effectiveness of treatment of patients with CLL by the ICT regimen, namely rituximab with chlorambucil (RClb). The median progression-free survival (PFS) with the RClb regimen was 26 months, and the median overall survival was not achieved. As a result of treatment, complete remission was observed in 45.5 % of patients, remaining 54.5 % achieved partial remission. In Ukraine, the RClb regimen continuously proves to be one of the reliable and effective therapeutic options. The possibility for CLL patients to be treated long-term with an effective oral antileukemic medication in an outpatient setting resulting in a deep MRD-negative remission is a new reality of modern hematology. Current international studies already confirm better results of «chemo-free» regimens expressed not only in more effective elimination of leukemic clones but also in a significant increase in the frequency of MRD negativity after completion of therapy, revealing both quantitative and qualitative benefits in overcoming MRD by non-chemotherapeutic treatment regimens. Another significant benefit of the non-chemotherapeutic treatment schemes is related to their much lower immune suppression

influence as compared to conventional ICT regimens which are quite important for CLL patients especially during COVID-19 pandemic. There is no unified algorithm of the standardized administration sequence of «chemo-free» agents or their combinations developed as of today however the benefits of non-chemotherapeutic regimens are obvious and therefore new options of CLL treatment need as fast implementation in the routine hematological practice as possible.

Keywords: review, chronic lymphocytic leukemia; «chemo-free» treatment, minimal residual disease, COVID-19, progression-free survival.

Хронічна лімфоцитарна лейкемія (ХЛЛ) – найпоширеніший вид лейкемії у дорослих, який зустрічається переважно у людей похилого віку. При ХЛЛ пухлинний клон В-клітин виникає та проліферує у кістковому мозку, накопичується в периферичній крові і в подальшому інфільтрує лімфатичні вузли, селезінку та інші органи. Клінічний перебіг ХЛЛ гетерогенний, переважно внаслідок гіпермутацій генів важкого ланцюга імунoglobulinів (*IGHV*), геномних аберацій та рецидивуючих генних мутацій [1, 2].

Варто ще раз наголосити, що перебіг ХЛЛ – є вкрай різноманітним, хвороба може проявлятися та розвиватися по-різному, і тому, при певному клінічному варіанті та індивідуальних особливостях, захворювання може не вимагати медикаментозної терапії. Безпосередньо, після діагностики ХЛЛ, лікування можуть не потребувати біля 30 % пацієнтів [3], а деяким пацієнтам (менше 15 %) з встановленим діагнозом ХЛЛ взагалі ніколи не буде потрібне призначення протилейкемічних медикаментів.

За останні 15 років хіміоімунотерапія (ХІТ) ритуксимабом, флударабіном та циклофосфамідом (*RFC*) стала «золотим стандартом» в лікуванні ХЛЛ [4–6], хоча цей успіх і був обмежений наявністю супутніх захворювань, віком та загальним станом пацієнтів. Ще декілька років тому не було запропоновано єдиного ефективного рішення для лікування пацієнтів з груп високого ризику, а саме хворих з виявленими мутаціями *del(17p)* або *TP53*.

В лікуванні ХЛЛ залишались не вирішені проблеми недостатньої ефективності використаної терапії, зокрема у пацієнтів з несприятливими мутаціями, а також надмірної токсичності при лікуванні ослаблених осіб та осіб із супутніми захворюваннями. Постійний пошук лікувальних опцій серед хіміотерапевтичних та імунотерапевтичних лікарських засобів та їх комбінацій не приносив бажаних результатів.

У гематологічному відділенні клініки ДУ «ІПКТМ НАМН» ми також вивчали різні комбінації хіміо- та імунотерапевтичних медикаментів.

Однією зі схем ХІТ була комбінація ритуксимабу з хлорамбуцилом (*RCIb*). Ми провели оцінку ефективності лікування хворих на ХЛЛ за цією схемою. Під нашим спостереженням знаходилося 22 хворих, серед них 13 жінок у віці 44–77 років (медіана 70 років) та 9 чоловіків у віці 62–84 роки (медіана 75 років). У хворих були встановлені різні стадії захворювання за *RAI*, причому, 73 % пацієнтів знаходилися на пізніх стадіях хвороби (III–IV). Частина пацієнтів отримували ХІТ *RCIb* в якості 1-ої лінії, а частина хворих, як терапію 2-ої та наступних ліній. Така терапія проводилась раз у 28 днів, кількість циклів від 4 до 6. Починаючи з 2 циклу дозу ритуксимабу збільшували до 500 мг/м².

На рисунку 1 представлено виживання без прогресії (ВБП) хворих, які отримували терапію за схемою *RCIb*.

Як представлено на рисунку 1, медіана ВБП при застосуванні схеми *RCIb* становила 26 місяців.

Рисунок 1. Виживання без прогресії хворих, які отримували курсову терапію за схемою *RCIb*

На рисунку 2 представлено загальне виживання хворих, які отримували курсову терапію за схемою *RCIb*.

Рисунок 2. Загальне виживання хворих, які отримували терапію за схемою *RCIb*

Відповідно до даних рисунка 2, медіана загального виживання при застосуванні схеми *RCIb* не досягнута. В результаті лікування повна ремісія спостерігалась у 45,5 % хворих, у решти – часткова ремісія. Тривалість ремісії від 5 до 27 місяців (час спостереження). Отже, в лікуванні хворих на ХЛЛ в Україні схема *RCIb* була, та залишається однією з ефективних опцій.

Американський філософ та історик науки Томас Кун (*Thomas S. Kuhn*) у 1962 році в своїй книзі «Структура наукових революцій» [7] писав: «розвиток знання визначається зміною панівних парадигм, а не простим підсумовуванням знань, тобто відбуваються не тільки (і не стільки) кількісні, а й якісні зміни в структурі наукових знань».

І в лікуванні ХЛЛ нам потрібний був якісний стрибок. І він відбувся.

13 листопада 2013 р. Управлінням продовольства та медикаментів США (*Food and Drug Administration, FDA*) було схвалено лікарський засіб ібрутиніб, пероральний біодоступний інгібітор тирозинкінази Брутона (*БТК*), в якості монотерапії при рецидивуючій/рефрактерній (Р/Р) ХЛЛ.

11 квітня 2016 р. *FDA* було схвалено для медичного застосування венетоклакс – потужний селективний інгібітор гена В-клітинної лімфо-

ми/лейкемії 2 (*BCL-2*). Надлишкова експресія білка *BCL-2* спостерігається у лейкемічних клітинах пацієнтів із ХЛЛ, де він виступає посередником у забезпеченні виживання клітин пухлини і пов'язаний з резистентністю до дії хіміотерапії. Саме так почалась ера нехіміотерапевтичного лікування ХЛЛ.

А ще 28 листопада 2013 р. М. Галлек (*Michael Hallek*) у своїй роботі [8] запропонував стратегію боротьби з ХЛЛ та алгоритм досягнення тривалого контролю над хворобою.

Ця стратегія «послідовного потрійного Т» (*«sequential triple-T» (tailored, targeted, total eradication of MRD)*) передбачає лікувальний процес, спрямований практично на цілковитий контроль над лейкемією (рис. 3), а саме на повну ерадикацію мінімально залишкової хвороби (МЗХ).

Рисунок 3. Стратегія лікування хронічної лімфоцитарної лейкемії
(*M. Hallek, 2013*)

Також М. Галлек зазначав, що, у майбутньому лікарі після 1-го етапу, що полягає у зменшенні пухлинної маси, повинні переходити до 2-го етапу – використання цільових (таргетних) агентів, тобто, нових нехіміотерапевтичних засобів з механізмом дії, спрямованим на патогенні сигнальні шляхи пухлинних клітин та їх мікрооточення. Результатом такого лікування стане повне знищення лейкемічного клону, що можна буде оцінити за негативною МЗХ, визначеною майбутнім надчутливим методом.

Третій послідовний етап цієї стратегії «потрійного Т» має забезпечити збереження і підтримку дуже хорошої ремісії. Цього можна досягти, призначивши пацієнтові монотерапію пероральним препаратом (інгібітор кінрази або *BCL-2*, або імунomodулятор), чи будь-який інший нехіміо-терапевтичний засіб протягом тривалого періоду. Цей процес контролюватиметься за допомогою оцінки МЗХ, а лікування може бути припинено через декілька місяців (3–6–9–12), після досягнення МЗХ-негативної ремісії та перезапуску у разі повернення «позитивності» МЗХ.

Третій етап може тривати досить довго для забезпечення максимального лікувального прогресу. Він може продовжуватись аж до того моменту, коли гематологи та онкологи отримують можливість повністю виліковувати хронічну лімфоцитарну лейкемію.

На сьогодні у гематологів є низка препаратів, котрі дають змогу проводити «*chemo-free*» режими лікування ХЛЛ. До них відносяться ібрутиніб, акалабрутиніб, занубрутиніб (інгібітори тирозинкінази), венетоклакс (інгібітор *BCL-2*), ритуксимаб, обінутузумаб та офатумумаб (анти-*CD20* моноклональні антитіла), та деякі інші препарати (іделалісіб, дувелісіб, леналідомід).

Так, в рекомендаціях *ESMO* 2020 р. та *NCCN* 2021 р. у терапії 1-ої лінії ХЛЛ основну роль відіграють ібрутиніб/акалабрутиніб, венетоклакс та обінутузумаб. Режими терапії як для молодших пацієнтів, так і для старших, з різним статусом *IGHV* та *del(17p)*/мутація *TP53* включають або монотерапію цими лікарськими засобами, або двокомпонентну їх комбінацію [9, 10].

В *NCCN* власне відображено, що навіть серед пацієнтів високого ризику та серед ослаблених пацієнтів низького ризику всі бажані схеми лікування компонується на основі нових агентів, незалежно від того, чи це монотерапія ібрутинібом/акалабрутинібом з/без моноклональним антитілом до *CD20*, чи венетоклакс плюс обінутузумаб. І всі ці схеми відносяться до рекомендацій найвищого ступеня доказовості (I A).

Подібна ситуація спостерігається і в терапії ХЛЛ 2-ої та наступних ліній.

Схеми ХІТ перемістились в інші ступені рекомендацій (2A, 3). Дійсно, зустрічаються випадки, коли ХІТ все ще може бути кращим вибором для окремих пацієнтів, і в *NCCN* це позначено. Так, молоді, не ослаблені пацієнти, що відносяться до групи стандартного ризику, без супутніх захворювань, які мають мутацію *IGHV* все ще можуть досягти значної ефективності та тривалої ремісії при застосуванні ХІТ типу *RFC*, і тому ХІТ все ще може бути кращим лікувальним рішенням для цих хворих [11].

У 2019 р. доктор Дженніфер Р. Браун з Інституту ракових досліджень Дана-Фарбер, США (*Dana-Farber Cancer Institute, DFCI*) сказала: «Флударабін, циклофосамід та ритуксимаб повинні залишатися кращою терапією для більшості молодих, збережених пацієнтів у підгрупі з мутованим *IGHV*» [12].

Однак, ХЛЛ – це хвороба осіб похилого віку. Переважна більшість наших пацієнтів – літні особи з певною кількістю супутніх захворювань, і вони вже сьогодні можуть отримувати більш сприятливе та ефективне лікування пероральними лікарськими засобами, які можна застосовувати вдома. Лікування поза межами гематологічних та онкологічних стаціонарів, мінімізація контактів з іншими людьми є вкрай актуальним аспектом терапії ХЛЛ з огляду на пандемію *COVID-19* та значно пригнічений імунітет у таких хворих [13].

Тому поява ефективних пероральних лікарських препаратів для лікування ХЛЛ є дуже революційною подією як для пацієнтів, так і для лікарів. Так, за 7 років спостереження за пацієнтами старше 65 років та без *del(17p)* в рамках міжнародного дослідження *RESONATE-2*, у якому порівнюється монотерапія ібрутинібом (нехімотерапевтичний режим) та хлорамбуцилом (хімотерапевтичний режим) в 1-ій лінії терапії ХЛЛ, показано значну перевагу лікування ібрутинібом. Медіана ВБП на терапії хлорамбуцилом становить 15,4 місяці, а на ібрутинібі – не досягнута (!) за 84 місяці спостереження [14].

На щорічному конгресі *EHA* (2021 р.), що проходив в онлайн форматі, була представлена усна доповідь з результатами 4-х річного аналізу рандомізованого дослідження *CLL-14*, в якому порівнювались хімотерапевтичний препарат з нехімотерапевтичним у комбінації з моноклональним антитілом до *CD20* [15]. Порівнювались венетоклакс з обінутузумабом (*VenO*) та хлорамбуцил з обінутузумабом (*OC1b*) в 1-ій лінії терапії пацієнтів з ХЛЛ та супутніми захворюваннями. Медіана спостереження – 52,4 місяці, медіана ВБП при комбінації *OC1b* була 36,4 місяці, а при *VenO* – не досягнута. Цікаво, що в дослідження включались хворі з *del(17p)*/мутація *TP53*, і при оцінці МЗХ через 30 місяців після завершення терапії негативна МЗХ спостерігалась у 3,2 % пацієнтів в групі *OC1b* та у 26,9 % пацієнтів в групі *VenO*. При рецидиві після фіксованого курсу *VenO* не було виявлено мутацій, які посилювали би стійкість пухлинних клітин до препарату *BCL-2*, що дає можливість повторного застосування венетоклаксу у таких пацієнтів.

Ще один важливий результат, отриманий при аналізі матеріалів дослідження *CLL-14*, свідчить про те, що схема *VenO* не тільки більш

ефективна для елімінації лейкемічних клонів, але й модулює динаміку зростання негативної МЗХ після завершення терапії, можливо, шляхом пригнічення *BCL2*. Таким чином, комбінація *VenO* демонструє не тільки кількісну, але й якісну перевагу у подоланні МЗХ при порівнянні зі схемою *OC1b*.

На сьогодні послідовність призначення пацієнтам «*chemo-free*» агентів частково зумовлена порядком, в якому вони були схвалені регуляторними організаціями, а не внутрішньою біологією пухлини [16].

Нам ще треба зрозуміти, наскільки можна екстраполювати знання, отримані при використанні режимів ХІТ, на «*chemo-free*» схеми, з огляду на різницю в небажаних явищах та різних механізмах розвитку резистентності [17].

Так, *Toby A. Eyre* і співавтори порівняли ефективність 2-ох препаратів «*chemo-free*» режиму в монотерапії. Вивчали ефективність венетоклаксу та ібрутинібу, як першого нового агента при Р/Р ХЛЛ у ретроспективному непрямому дослідженні (кількість пацієнтів 433) [18]. Дослідники зазначають, що монотерапія венетоклаксом або ібрутинібом при Р/Р ХЛЛ демонструє схожі дані по загальній виживаності і значну перевагу ВБП у пацієнтів, які отримували венетоклак. Щоправда, автори наголошують, що ці висновки вимагають незалежної валідації та повторної оцінки, з огляду на те, що пацієнти отримували лікування поза клінічними випробуваннями.

З 60-х років ХХ століття лікування ХЛЛ пододало шлях від простих лікарських засобів до інноваційних препаратів та методів лікування, включно з аlogenною трансплантацією стовбурових гемопоетичних клітин та лікування Т-клітинами, так званою *CAR-T* терапією (*Chimeric Antigen Receptor T-Cell*).

Ми увійшли в нову еру лікування пацієнтів з ХЛЛ і нові підходи до терапії цієї хвороби якомога скоріше мають стати нашою рутинною практикою.

Отже:

- не всі пацієнти з ХЛЛ потребують лікування,
- деяким хворим ніколи не буде потрібна протилейкемічна терапія,
- лікування ХЛЛ зміщується в бік нехіміотерапевтичних режимів,
- у майбутньому (недалекому) усі пацієнти з ХЛЛ, незалежно від віку та біології хвороби, будуть отримувати нехіміотерапевтичний лікарський засіб в якості терапії 1-ої лінії,
- пошук нових лікарських засобів та методів лікування сприятиме повному та тривалому контролю над хворобою.

Раніше пацієнти з ХЛЛ жили для того, щоб постійно лікуватись, а сьогодні вони лікуються, щоб жити повноцінним життям!

Література

1. 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(21):3247–54. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-546150>
2. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343(26):1910–6. <https://doi.org/10.1056/NEJM200012283432602>
3. Hamblin J, Oscier D G, Stevens J R, et al. Long survival in B-CLL correlates with surface IgMκ phenotype. *British journal of Haematology*. 1987. 66. 21–26.
4. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016;127(2):208–215. doi:10.1182/blood-2015-06-651125. Cristina Bagacean, Adrian Tempescul, David Ternant, et al. 17p deletion strongly influences rituximab elimination in chronic lymphocytic leukemia. *J Immunother Cancer*. 2019; 7:22. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0509-0>.
5. Michael Hallek, Moritz Fürstenau. How to approach CLL in clinical practice. *Hematological Oncology*. 2019;37(S1):38–42. <https://doi.org/10.1002/hon.2583>

References

1. 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(21):3247–54. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-546150>
2. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000; 343(26):1910–6. <https://doi.org/10.1056/NEJM200012283432602>
3. Hamblin J, Oscier D G, Stevens J R, et al. Long survival in B-CLL correlates with surface IgMκ phenotype. *British journal of Haematology*. 1987. 66. 21–26.
4. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016;127(2):208–215. doi:10.1182/blood-2015-06-651125.
5. Cristina Bagacean, Adrian Tempescul, David Ternant, et al. 17p deletion strongly influences rituximab elimination in chronic lymphocytic leukemia. *J Immunother Cancer*. 2019; 7:22. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0509-0>.
6. Michael Hallek, Moritz Fürstenau. How to approach CLL in clinical practice. *Hematological Oncology*. 2019;37(S1):38–42. <https://doi.org/10.1002/hon.2583>

6. Döhner H, Fischer K, Bentz M, et al. P53 gene deletion predicts for poor survival and non-response to therapy with purine analogs in chronic B-cell leukemias. *Blood*. 1995;85(6):1580–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7888675>. Accessed July 31, 2019.
7. Thomas S. Kuhn. *The Structure of Scientific Revolutions*. 1962, 1970 by The University of Chicago. Published 1962. Second Edition, enlarged, 1970. Printed in the USA. 222 p.
8. Michael Hallek. Signaling the end of chronic lymphocytic leukemia: new frontline treatment strategies. *Blood*, 28 November 2013. Volume 122, Number 23. P. 3723-3734.
9. NCCN Guidelines. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 4.2021. 29 Apr. 2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf.
10. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. Volume 32 - Issue 1 – 2021. P. 23-33. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019>.
11. Yazan Samhour, Rupin Shah, Cyrus Khan. *Chronic Lymphocytic Leukemia: Rapidly Changing Treatment Landscape*. Published: September 22nd 2019. DOI: 10.5772/intechopen.88070. <https://www.intechopen.com/chapters/69188>.
12. Younger, Fit Patients With CLL: Goal Remains Undetectable Minimal Residual Disease and Time-Limited Therapy - The ASCO Post.
7. Döhner H, Fischer K, Bentz M, et al. P53 gene deletion predicts for poor survival and non-response to therapy with purine analogs in chronic B-cell leukemias. *Blood*. 1995;85(6):1580–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7888675>. Accessed July 31, 2019.
8. Thomas S. Kuhn. *The Structure of Scientific Revolutions*. 1962, 1970 by The University of Chicago. Published 1962. Second Edition, enlarged, 1970. Printed in the USA. 222 p.
9. Michael Hallek. Signaling the end of chronic lymphocytic leukemia: new frontline treatment strategies. *Blood*, 28 November 2013. Volume 122, Number 23. P. 3723-3734.
10. NCCN Guidelines. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 4.2021. 29 Apr. 2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf.
11. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. Volume 32 - Issue 1 – 2021. P. 23-33. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019>.
12. Yazan Samhour, Rupin Shah, Cyrus Khan. *Chronic Lymphocytic Leukemia: Rapidly Changing Treatment Landscape*. Published: September 22nd 2019. DOI: 10.5772/intechopen.88070. <https://www.intechopen.com/chapters/69188>.
13. Younger, Fit Patients With CLL: Goal Remains Undetectable Minimal Residual Disease and Time-Limited Therapy - The ASCO Post.

- <https://ascopost.com/issues/october-10-2019/younger-fit-patients-with-cll-goal-remains-undetectable-minimal-residual-disease-and-time-limited-therapy/#.YSd55Qr917Q.google>.
13. Petra Langerbeinsa, Barbara Eichhorsta. Immune Dysfunction in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Challenges during COVID-19 Pandemic. Published online: February 25, 2021. Acta Haematologica. DOI: 10.1159/000514071.
 14. Ghia P, Owen C, Robak T, et al. Poster EP636. EHA2021 Congress. June 9-17, 2021. Virtual.
 15. Al-Sawaf O., Zhang C., Robrecht S. et al. Oral S146. EHA2021 Congress. June 9-17, 2021. Virtual.
 16. Joanna M. Rhodes, Jacqueline C. Barrientos. Chemotherapy-free front-line therapy for CLL: is it worth it? Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2020 Dec 4; 2020(1): 24–32.
doi: 10.1182/hematology.2020000085
 17. Lindsey E. Roeker, Anthony R. Mato. Approaches for relapsed CLL after chemotherapy-free frontline regimens. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2020 Dec. 4; 2020 (1): 10–17.
doi: 10.1182/hematology.2020000168
 18. Toby A. Eyre, Nicole Lamanna, Lindsey E. Roeker, et al. Comparative analysis of targeted novel therapies in relapsed, refractory chronic lymphocytic leukemia. Haematologica. 2021 Jan 1; 106(1): 284–287. Published online 2020 Feb 20.
doi: 10.3324/haematol.2019.241539
 19. Toby A. Eyre, Nicole Lamanna, Lindsey E. Roeker, et al. Comparative analysis of targeted novel therapies in relapsed, refractory chronic lymphocytic leukemia. Haematologica. 2021 Jan 1; 106(1): 284–287. Published online 2020 Feb 20.
doi: 10.3324/haematol.2019.241539

Стаття надійшла 16.08.2021
Контакти: lesludr@gmail.com