

復發或頑固型慢性淋巴性白血病新治療

吳尚儒¹、Stephen Opat²、黃泰中¹、邱倫璋³、唐季祿¹

¹ 臺大醫院, 臺北, 臺灣

² Monash University, Clayton, Australia

³ 和信醫院, 臺北, 臺灣

根據統計, 在澳洲慢性淋巴球性白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 診斷後 5 年死亡率約為 18%, 比乳癌 (9%) 表現差一點, 卻與非何杰金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma) 的 5 年死亡率 (24%) 比想像中接近一些¹, 讓人好奇的是歐美和澳洲的 CLL 盛行率遠高於新加坡、中國、日本、韓國等亞洲國家³, 且新加坡與台灣的 CLL 盛行率都有攀升趨勢, 不排除 CLL 與種族和飲食西化等因素皆有關連性^{2,5}。相對於歐美, 日本和中國 CLL 病患是以預後較佳的突變型居多^{6,7}, 不過突變型會隨疾病進展而變化本來就是 CLL 的特色, 因此檢測的時機也會造成影響⁸。

壹、臨床經驗顯示病患對第二線 Venetoclax + Rituximab 反應良好

接下來分享兩個病例。第一例是 66 歲男性, 2004 年診斷出 CLL 後並未接受任何治療, 直到 2013 年開始出現疲累與喘等症狀, 當時抽血檢查顯示血紅素為 8.8 g/dL、白血球數偏高 (42000/uL) 且幾乎都是淋巴球、LDH 正常, PB FCM 檢查的表現符合 CLL 病史, 此外

87% 的細胞染色體有 del(13q14)。我們先以 rituximab + chlorambucil (R-Clb) 治療, 貧血問題很快就獲得改善, 白血球數量也明顯下降, 6 個月後病患的 PB FCM 檢查已無測得 MRD, 然而 1 年後疾病復發, 病患身上出現多處腫大淋巴結合併脾臟腫大, 白血球數上升達 65000/uL。關於後續療法的選擇, 實證報告顯示 fludarabine + cyclophosphamide + rituximab (FCR) 或 BR 僅能提供 14 到 30 個月的無惡化存活期 (progression free survival, PFS)⁹⁻¹³, 對於復發 CLL 的療效不甚理想; ibrutinib 在 Resonate 試驗中 3 年 PFS 率為 59%, 但腹瀉不良反應發生率有 52%^{14,15}; MURANO 試驗結果則證實 venetoclax + rituximab (VenR) 的 3 年 PFS 可達 70%, 療效顯著優於 BR¹⁶。台灣的研究將多篇臨床試驗文獻合併進行網狀脈絡分析 (network meta-analysis) 後指出 VenR 與 ibrutinib 對於復發 / 難治 CLL 的療效不相上下, 能提供較佳的 PFS 與整體存活 (overall survival, OS) 表現 (圖一)¹⁷。

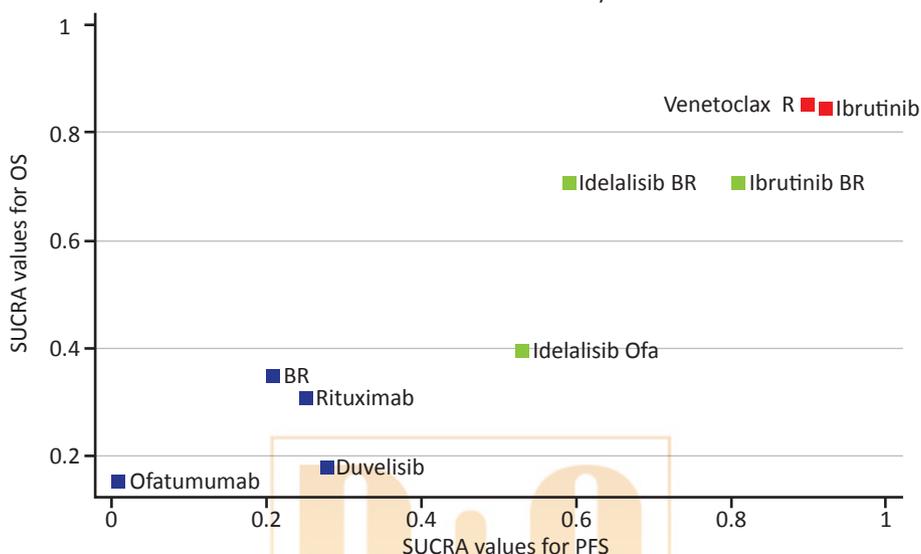
我們決定讓這位病患參加 MURANO 試驗, 在使用 VenR 1 個月後白血球數量就明顯

通訊作者: 唐季祿 醫師

電話: 02-2312-3456

地址: 100 台北市中正區中山南路 7 號

Efficacy Outcome of Novel Targeted Agents Results from Network Meta-analysis



圖一. 復發 / 難治 CLL 臨床試驗 Network Meta-analysis 療效比較結果

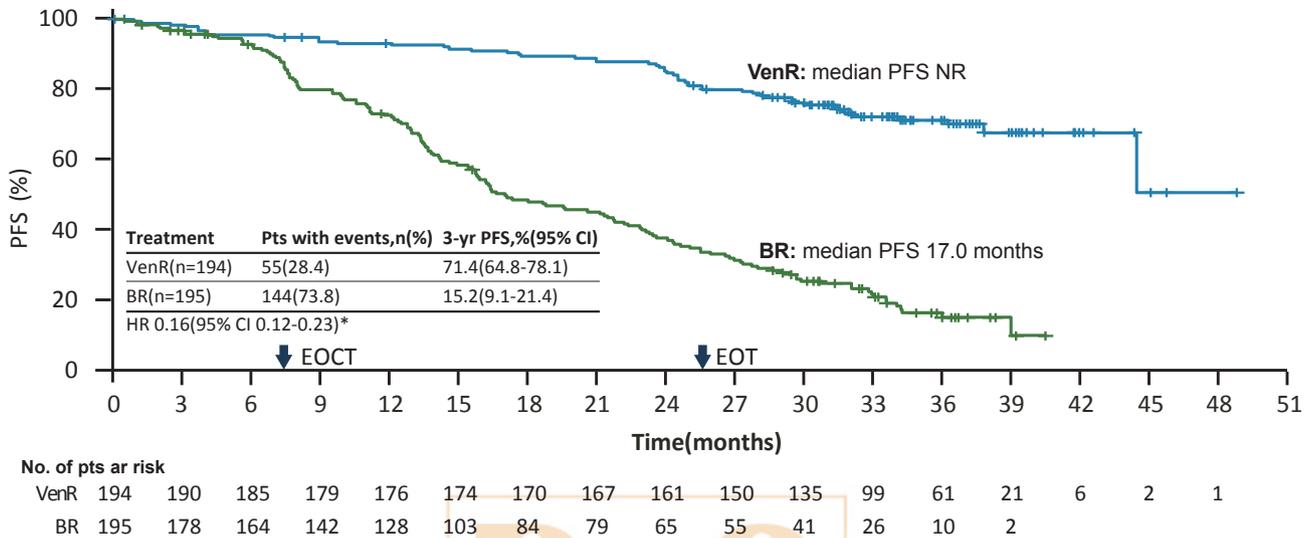
下降，截至目前為止病患已用藥 4 年並保持 PB 無 MRD 狀態。值得注意的是病人在治療期間曾一度貧血，經骨髓切片檢查發現純紅血球再生不良 (pure red cell aplasia, PRCA) 情形，後來釐清是由 parvovirus 所引起；此外在調升劑量至 50mg 時也出現嗜中性球低下 (neutropenia) 問題，在給予 G-CSF 後緩解。Neutropenia 是 VenR 治療常併發的問題，建議處置方式為先暫停給藥，當嗜中性球數量恢復至大於第 2 級 neutropenia 標準時，恢復給予之前使用的 VenR 劑量並視需要使用 G-CSF，若反覆發生 neutropenia，則應依指示調整藥物劑量¹⁷。

貳、MURANO 試驗證實 Venetoclax + Rituximab 療法之 PFS 與 OS 均佳

MURANO 試驗的設計是用於評估 VenR 與 BR 相比的療效和安全性¹⁸，約 40% 的受試者為 del(17p) 及 / 或 TP53 變異之高風險族群，IgHV

無變異比例則為 68.3%，且多數病患之前曾接受過 1 到 2 線治療¹⁹；接受 VenR 的 194 名受試者中有 174 人完成療程¹⁹，可見病患對此療法耐受度相當不錯。在主要指標方面，觀察 3 年後，相對於 BR 治療，VenR 組的 PFS 表現仍保有極佳優勢 (圖二)，且次族群分析顯示不論年齡是否大於 65 歲、是否有高風險染色體或基因變異狀態，抑或是否有直徑大於 5 公分的淋巴結，都不影響 VenR 的療效優勢，此外，在試驗治療結束後，VenR 組受試者的 OS 仍顯著優於 BR 組¹⁹。在安全性部分，VenR 組比 BR 組發生頻率高不良事件包括 neutropenia (58.8% 對比 39.9%)，但 febrile neutropenia 發生率並未升高 (3.6 對比 9.6%)，另外還有 TLS (3.1% 對比 1.1%) 以及腹瀉 (39.2% 對比 16.5%)，然而腹瀉的發生率雖高，卻大多為輕度，導致劑量調整的比例僅約 4.6%¹⁹。

接下來介紹的第二個病例是 75 歲男性，於 2008 年診斷 CLL/SLL，在 2013 年惡化時接



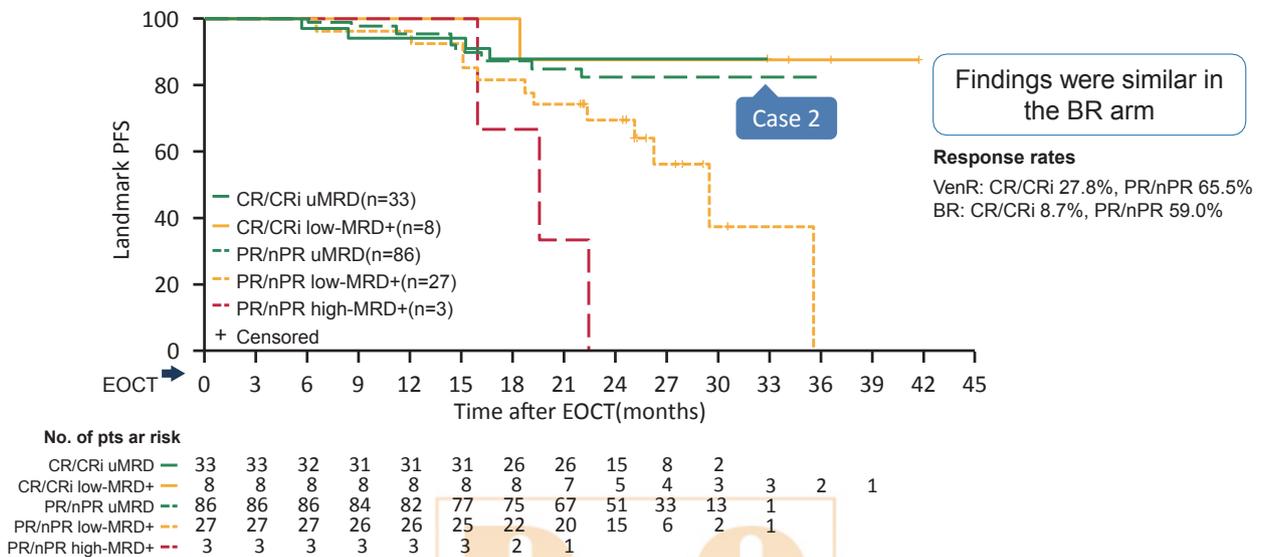
圖二 .MURANO 試驗 3 年 PFS 結果

受 R-C1b 治療後達到 PR，由於病人有深層靜脈血栓和冠狀動脈疾病病史而長期服用 warfarin 和 aspirin，同時也因合併高血壓，接受規律性藥物治療。電腦斷層影像顯示有多處腫大淋巴結，合併些微脾臟腫大，骨髓檢查判定細胞表面抗原表現符合典型的 CLL、無 IgHV 變異、del(11q)、del(17p)，但帶有其他 8 種遺傳學異常。在決定如何治療這位 CLL 復發病患時，必須將其用藥納入考量，因 ibrutinib 曾有造成重大出血事件的報告²⁰，在缺乏 ibrutinib 與 warfarin 併用的相關資訊下，不能排除這位高齡（超過 65 歲）患者同時使用抗血小板藥物、抗凝血藥物和 ibrutinib 會導致高出血風險；另外根據分析，此病人合併高齡、高血壓及冠狀動脈疾病 3 項要素，使用 ibrutinib 10 年後發生心房震動的風險亦高達 30%^{21,22}。

參、周邊血液 Minimal Residual Disease 量與 PFS 之間具高度相關

後來我們讓這位病人加入 MURANO 試驗，在接受 2 年 VenR 治療後，PB FCM 偵測不到 MRD，但電腦斷層影像只有 PR。根據 MURANO 試驗統計，若接受 VenR 治療後 PB 無法測得 MRD，則影像只達到 PR 的受試者 PFS 表現與影像達到完全反應 (complete response, CR) 者不相上下 (圖三)²³，完成 2 年 VenR 治療的 130 名病患中有 83 人的 PB 未測得 MRD，在治療結束後約 10 個月的追蹤期間有 81 人 (97.6%) 持續維持 PFS 狀態，而相對於此，測得高 PB MRD 受試者在後續 10 個月內疾病復發的機率高達 78.6%¹⁹。這位病患完成療程不久後就被診斷出瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)，而其 CLL 則在距離參加試驗 3 年 2 個月後復發。

從上述治療經驗看來，VenR 對於復發 / 難治 CLL 非常有效，病患對藥物耐受性也很高，不過分析也發現當病患合併 del(17p)/TP53 突變、NOTCH1 突變，或整體變異數量超過 5 種



圖三 .MURANO 試驗不同 MRD/ 治療反應受試者 PFS 比較

時，VenR 的治療反應維持時間 (duration of response, DoR) 會明顯較短^{19,24}，還需要更多相關研究資訊輔助，以瞭解是否需針對特定族群延長 venetoclax 療程時間，以及適合做為下一線治療的選項。

肆、國內 venetoclax 單方治療用於接受 BR 後復發之案例

一位 68 歲女性病患，有服用 metformin 和 glimepiride 治療糖尿病 (糖化血色素值 6.9%)，求診主訴為近半年內脖子、腋下等處出現逐漸變大的腫塊且食慾不振，體重沒有明顯下降，亦即沒有淋巴瘤特有腫瘤症狀 (B symptoms)；外院進行電腦斷層檢查發現病患頸部有多顆直徑約 3 - 4 公分之腫大淋巴結、脾臟腫大，與體積不小的腹部腫瘤，推測是造成食慾不佳的主因。

病患轉診來本院後抽血檢測發現紅血球與血小板數量正常、白血球數異常上升 (31950/uL)，

淋巴球佔 68% 且有 9% 的異常淋巴球，生化檢測顯示腎功能正常、無病毒性肝炎帶原或感染，但血清乳酸脫氫酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 高達 496 U/L (約為實驗室正常標準之 2 倍)、免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA) 和 IgM 數量偏低。淋巴結病理切片表現以小型淋巴球為主，偶有中大型細胞，大致符合慢性淋巴球性白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) / 小淋巴球性淋巴瘤 (small lymphocytic lymphoma, SLL) 診斷，不過 CD5 是陰性；骨髓切片顯示有 CLL/SLL 侵犯，CD5 為陽性，染色體檢查結果則是 47, XX, del(11)(q13q23) q13q23, +12，最終診斷為 CLL、Rai Stage II (中度風險)、Binet B，合併預後不佳細胞遺傳學表現。

考量到病患已 68 歲、患有糖尿病且 IgA、IgM 偏低，感染風險較高，經溝通後她同意自費使用第一線 bendamustine + rituximab (BR)；在 3 次 BR 治療後 LDH 逐漸下降，流式細胞儀 (flow cytometer, FCM) 檢查顯示周邊血液 (peripheral blood, PB) 內未測得微量殘存疾

病 (minimal residual disease, MRD)。由於病人在治療期間曾 2 度因肺部感染住院，不願繼續完成 BR 療程，因此我們持續觀察，在追蹤 1 年多後發現淋巴結再度腫大，此時發現病患對全口服的 venetoclax 接受度高，便讓她參與試驗。以 venetoclax 治療 CLL 需要花 5 週的時間緩慢調升劑量，這位患者在第一次將藥物從 20mg 調升至 50mg 時出現發燒、頭暈、全身不舒服等情況，抽血發現 LDH 從 315U/L 飆升至 2208U/L，未合併尿酸升高情形。病人吃了退燒藥並停用 venetoclax 1 天，確認症狀緩解後才繼續用藥，隔週再度住院準備調升藥物劑量時，已完全摸不到淋巴結和腹部腫瘤。

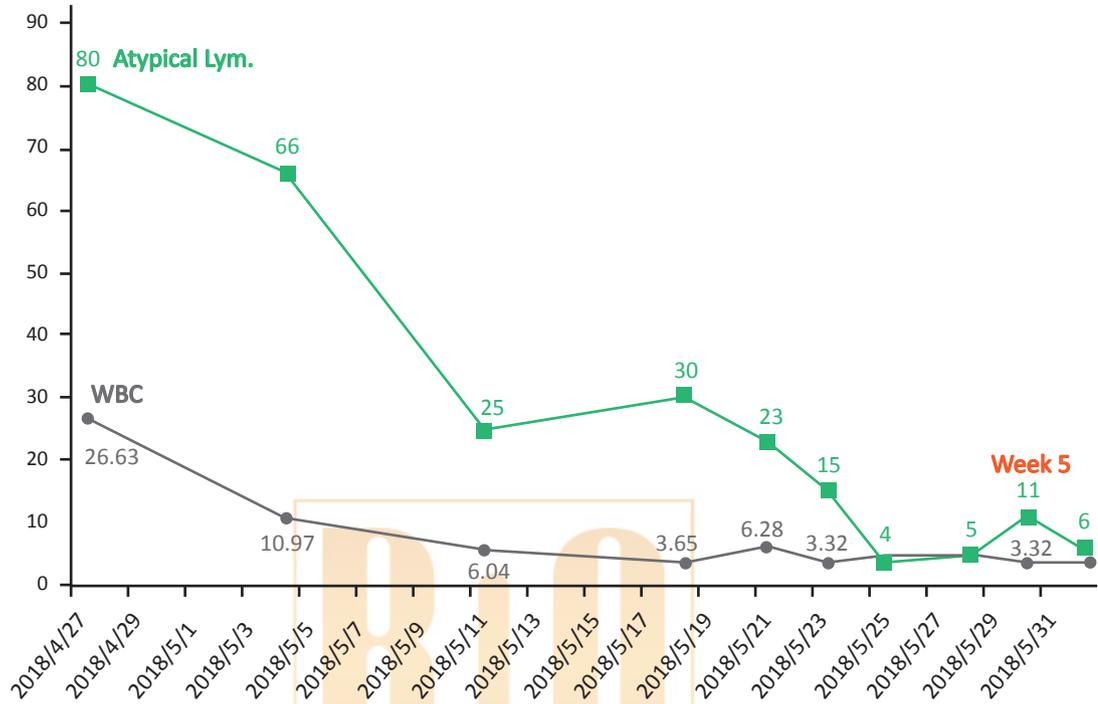
上述情況乍看很像腫瘤溶解症候群 (tumor lysis syndrome, TLS)，但並不典型，或許可用文獻報告中曾有極少數病患發生的細胞激素釋放症候群 (cytokine release syndrome) 來解釋²⁵。病患使用 1 年 venetoclax 後 PB 無法測得 MRD，骨髓檢查則因影像上還有腫大淋巴結而尚未進行。歸納這位病患在治療過程中只接受 3 次 BR 治療，雖 PB 無 MRD 但疾病在 1 年多後復發，第二線單獨使用 venetoclax 效果極佳，目前還在持續用藥中。分享此病例的主要目的在於提醒大家在調高 venetoclax 劑量過程中應保持謹慎，觀察是否出現較劇烈的變化。

伍、國內 venetoclax 單方治療用於接受 BCR 抑制劑後復發之案例

接下來分享一個接受 ibrutinib 治療失敗後改用 venetoclax 治療的病例，病患是 47 歲女性，自行察覺右頸部可摸到 1 個淋巴結，觀察

8 年後白血球數量上升至 9430/uL，淋巴球比例 69%，骨髓 FCM 結果為 CD20、CD23 陽性、CD5、CD10、cyclin D1 陰性，電腦斷層影像顯示頸部、腋下有多顆腫大淋巴結，推測當時的診斷應該是 CLL (Binet stage A)，暫時保持追蹤即可。追蹤 4 年後淋巴結開始明顯腫大，血小板數僅剩 29800/uL，白血球數升至 189000/uL 且異常淋巴球比例高達 97%，遂開始以 ibrutinib 治療，治療半年後血小板已自行回升，直到治療後 1 年反應都不錯，全身的淋巴結幾乎都摸不到，白血球數量也大幅下降至 16390/uL，可惜異常淋巴球比例仍有 53%，當時我們就預期 ibrutinib 最多只能讓疾病產生部分反應 (partial response, PR)。

治療 2 年 10 個月後，病患的白血球數量又開始上升，我們懷疑疾病對 ibrutinib 已失去反應，便在持續治療的同時與病患討論下一步處置方式，適逢 venetoclax 剛引進，病患也在腹痛症狀逐漸惡化的困擾下同意嘗試以 venetoclax 做為下一線治療。由於這位病患當初開始用 ibrutinib 時曾發生嚴重的 TLS，因此我們對 venetoclax 調升劑量的過程非常謹慎，直到成功調升至目標劑量後才完全停用 ibrutinib。這位病患對 venetoclax 的反應非常好，短短 1 個月的療程就讓白血球數量與異常淋巴結比例皆顯著下降 (圖四)，截至目前為止病人已持續使用 venetoclax 超過 1 年，預計近期內將進行 MRD 評估。



圖四 .ibrutinib 治療失敗病患接受 Venetoclax 單藥治療反應

參考文獻

1. AIHW 2019, Cancer in Australia 2011-2015.
2. Miranda-Filho A, et al. Lancet Haematol. 2018;5(1):e14-e24.
3. Wu SJ, et al. Blood 2010;116(22):4430-5.
4. Lim RB, et al. Int. J Cancer. 2015;137(11):2674-87.
5. Clarke CA, et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011;20(6):1064-77.
6. Kaiso H, et al. Leuk Res. 2006;30(3):272-6.
7. Xia Y, et al. Oncotarget. 2015;6(7):5426-34.
8. Guièze R & Wu CJ. Blood. 2015;126(4):445-53.
9. Badoux XC, et al. Blood. 2011;117(11):3016-24.
10. Robak T, et al. J Clin Oncol. 2010;28(10):1756-65.
11. Fischer K, et al. J Clin Oncol. 2011;29(26):3559-66.
12. Iannitto E, et al. Br J Haematol. 2011;153(3):351-7.
13. Pagel J. iwCLL 2015; Abstract 146.
14. Coutre SE, et al. Blood Adv. 2019;3(12):1799-1807.
15. Byrd JC, et al. Blood 2019;133:2031-42.
16. Seymour JF, et al. ASH 2018 (abstract 184).
17. GO28667 (Murano) Protocol, Version 7, Nov 2016.
18. Seymour JF, et al. N Engl J Med 2018;378:1107-20.
19. Data cut-off date: May 8, 2018.
20. Brown RJ. Blood. 2018;131:379-86.
21. Shanafelt TD, et al. Leuk Lymphoma. 2017;58(7):1630-9.
22. Lentz R, Leuk Lymphoma. 2019;60(6):1447-53.
23. Arnon P Kater, ASH 2018.
24. Wu J, Volume37, IssueS2 Supplement: 15th International Conference on Malignant Lymphoma Palazzo dei Congressi, Lugano, Switzerland, 18–22 June, 2019.
25. Jones JA, et al. Lancet Oncol. 2018;19(1):65-75.