

特別專題

慢性淋巴性白血病的治療新進展

Prof. John Gribben^{1,2}, 邱宗傑³, 劉大智⁴, 張正雄⁵, 葉士芃⁶, 王銘崇⁷, 吳尚儒⁸

¹Barts and The London NHS Trust, London, UK

²Barts and The London School of Medicine, Queen Mary University of London, London, UK

³臺北榮民總醫院血液科, 臺北, 臺灣

⁴高雄醫學大學附設中和紀念醫院血液腫瘤科, 高雄, 臺灣

⁵彰化基督教醫院血液腫瘤科, 彰化, 臺灣

⁶中國醫藥大學附設醫院血液腫瘤科, 臺中, 臺灣

⁷高雄長庚醫院血液腫瘤科, 高雄, 臺灣

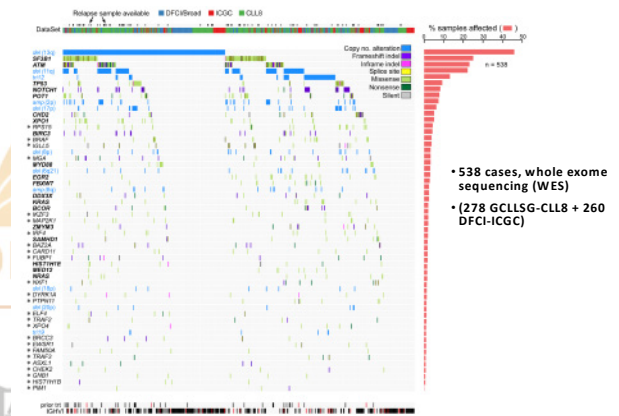
⁸台灣大學附設醫院血液科, 臺北, 臺灣

壹、CLL 基本介紹

慢性淋巴性白血病 (Chronic lymphocytic leukemia, CLL) 是白血病 (Leukemia) 的一種，由於癌化的淋巴球異常增生產生了大量不具完整功能性的淋巴球，使得正常免疫功能喪失。大部分的 CLL 病人疾病初期在臨床上沒有任何症狀，常常是在抽血檢查時發現血球數異常後進一步診斷才被發現，少數病人則會出現體重下降、持續發燒、盜汗、虛弱、肌肉異常疼痛以及摸得到淋巴腫塊等症狀¹。在流行病學資料方面，CLL 為成人白血病中較為常見的疾病，根據國外統計資料顯示，約有 68 % 的 CLL 病人為 65 歲以上的老年人，40 % 為 75 歲以上的病人，CLL 病人的整體平均年齡為 72 歲左右²，由以上資料可知 CLL 尤其好發於老年人。在發生率方面，美國的男性約每十萬人會有 4 個個案發生，女性則為 2 個；而我國的統計資料顯示，雖然台灣地區的發生率相較美國低了許多，但有逐年增加的趨勢，近十年約從每十萬人有 0.16 個，增加至 0.47 個，增加了三倍之多。

貳、CLL 之預後及預測因子及相關生物標記

近年來隨著生物檢測技術進步，人們開始探索 CLL 是否與特定基因的表現與變異有關，但由於癌化細胞不斷分裂的緣故，CLL 病人之間基因表現的歧異度非常大，一篇研究分析了 538 位 CLL 病人的基因檢測資料，發現共有數十種不同的基因變異³ (圖一)，但這些變異有許多與 CLL



圖一 .538 位 CLL 病人的基因檢測，共有數十種不同的基因變異。

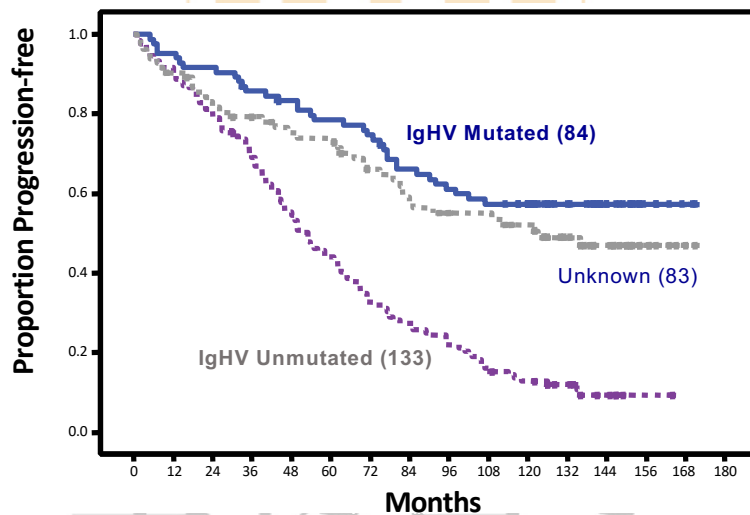
疾病的發生沒有直接相關。但在這些變異中，仍被發現有些基因可以作為 CLL 的預後因子，藉此來評估病人接受治療後反應是否良好、疾病的進程以及治療的難易度，包含：IGHV mutation、Del 11q、Del 13q、Del 17p、+12q13 以及 t(14q32) 等。以 IGHV mutation、TP53 mutation 以及 Del 17p 為例，1999 年 Damle RN 等人的

通訊作者：吳尚儒 醫師
電話：886-2-2312-3456
地址：100 臺北市中正區中山南路七號

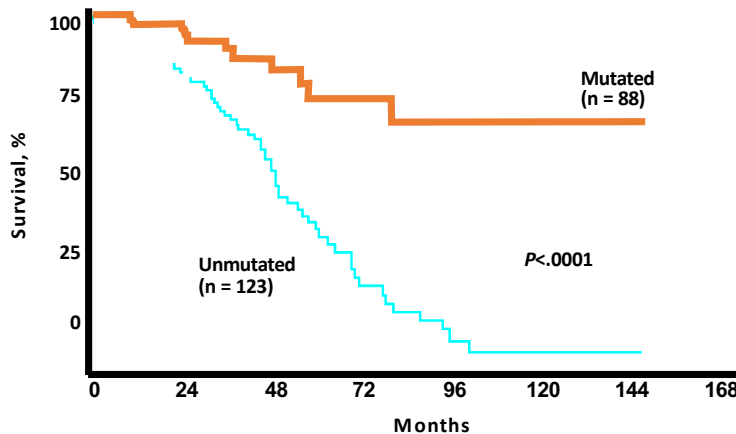
研究指出，有 IGHV mutation 的病人，整體存活時間較長，並達到統計上的顯著差異^{4,5}（圖二），此外 CLL⁸ 的長期觀察試驗也指出，有 IGHV mutation 的病人接受化學治療的療效比沒有 mutation 的好⁶（圖三）；另一方面有 TP53 mutation 或 Del 17p 的病人則相反，有 TP53 mutation 或 Del 17p 的病人，其整體存活時間相較沒有的病人短⁷。除了疾病進程與存活時間外，Thompson PA 等人發表的臨床試驗，比較有無 IGHV mutation 的病人在使用 FCR 療程後長期的 disease-free survival 狀況，結果顯示 IGHV mutation 並且治療後達到 MRD negative 的病人，不僅 disease-free survival 較長，甚至有個案 7-8 年間都沒有復發⁴，顯示

IGHV mutation 可能與治癒率有關，但仍需更嚴謹的臨床試驗與長期的追縱觀察來支持此一發現。

此外，癌化淋巴球的基因變異並非不會改變，病人有可能在治療過程中或在疾病復發時偵測到疾病初期沒有出現的變異，過去研究比較 321 位第一線接受 fludarabine 或 fludarabine 加上 cyclophosphamide 的病人與 103 位使用 fludarabine 後復發的病病人的基因檢測資料，發現接受第一線治療的病人約僅有 2 % 有 17p mutation，然而在復發的病人中卻有 30 % 左右出現這樣的表現型。因此在治療的每個階段定期追縱這些生物標記也是十分重要的。



圖二 . 有 IGHV mutated 的患者，整體存活時間較長，且有統計上的顯著差異。



圖三 . 有 IGHV mutated 的患者，化學治療的治療反應較佳。

參、CLL 之治療現況與相關臨床試驗數據

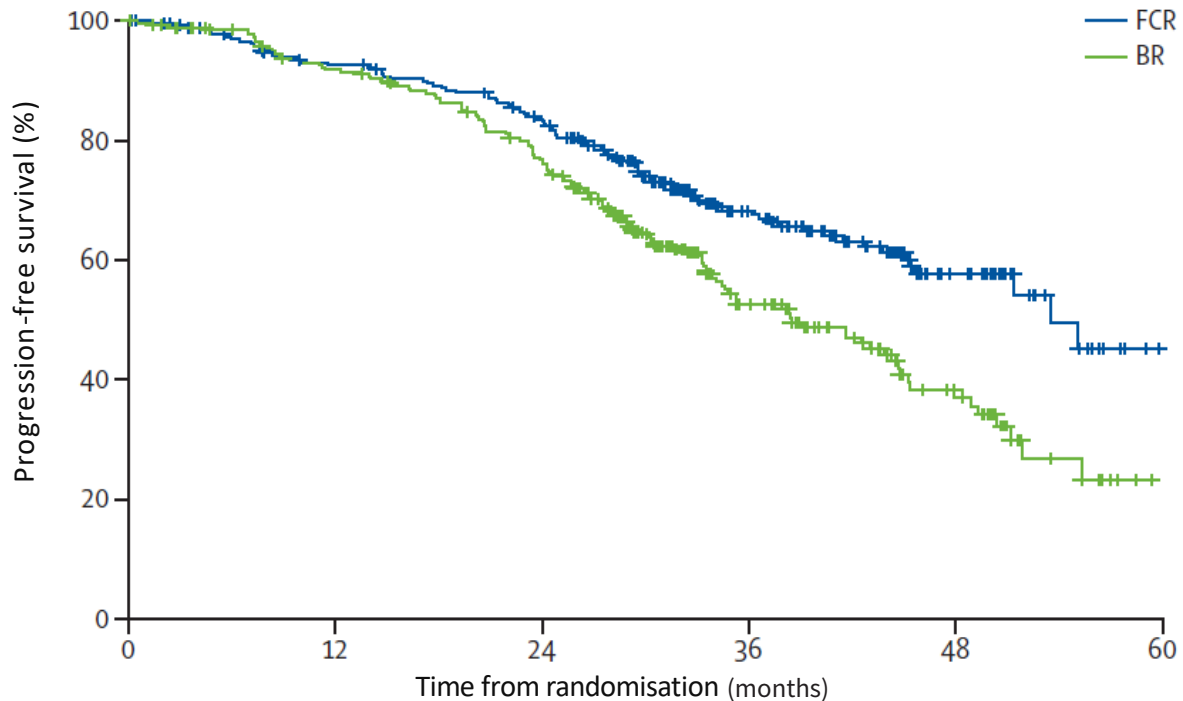
傳統 CLL 治療以 fludarabine、cyclophosphamide、chlorambucil 等化療藥物為主。近年來隨著免疫學以及對免疫調控作用瞭解的進步，逐漸出現可以針對 B cell 作用的單株抗體及小分子標靶藥物，包含 anti-CD20 monoclonal antibody，如：rituximab、ofatumumab 以及 obinutumumab；針對細胞內 B cell receptor (BCR) 相關的訊息傳遞抑制的藥物，如：ibrutinib 以及 idelalisib；或是直接作用在 B cell 上的 BCL-2 inhibitor：venetoclax 等藥物。這些新藥相較於傳統化學治療，不僅副作用嚴重度較低、專一性高，對於過去化學治療難以反應的具有 Del 17p 或 TP53 mutation 的病人，甚至對復發性 / 頑固性 CLL (relapsed/refractory CLL, R/R CLL) 的病人都有反應¹。

若 CLL 的病人是屬於 early stage 或是無症狀的病人，一般來說先進行觀察，並不會給予藥物作處置；若病人為 advanced stage 或是有出現相關症狀時，則會給予治療。在治療療程選擇，主要是根據病人的年齡以及是否有 Del 17p 或 TP53 mutation 來判斷。

目前 CLL 一線常見的化學療法有 FCR (fludarabine + cyclophosphamide + rituximab)、FC (fludarabine + cyclophosphamide) 以及 BR (Bendamustine + rituximab)。CLL⁸ 此一臨床試驗，比較 FCR 與 FC 用於 CLL 一線的治療效果，在後續長期觀察的延伸試驗結果中發現，在經過 5.9 年的中位觀察時間後，FCR 組與 FC 組

的無惡化存活時間 (progression free survival, PFS) 中位數分別為 56.8 與 32.9 個月，其風險比 (hazard ratio, HR) 為 0.59 且達到統計上的顯著差異⁶。另一個臨床試驗 CLL¹⁰，則比較 FCR 與 BR 在一線治療的效果，同樣也顯示 FCR 組的無惡化存活時間顯著優於 BR 組 (圖四)⁸。雖然 FCR 在上述臨床試驗的結果中，作為 CLL 的第一線治療效果皆優於 FC 或 BR，但考量到病人需耐受同時使用三種藥物的副作用，因此若病人沒有 Del 17p 及 TP53 mutation 時，65 歲以下較年輕的病人族群會給予 FCR (fludarabine + cyclophosphamide + rituximab) 治療，若是 65 歲以上的病人則視病人的體力與健康程度，決定給予 FCR 或是副作用較輕微的 BR (Bendamustine + rituximab)。

但若病人體力狀況真的無法耐受上述兩種治療，也可以考慮給予 Obi-Clb (obinutumumab + chlorambucil)、R-Clb (rituximab + chlorambucil) 或是單用 chlorambucil 治療。根據 CLL¹¹ 此一第三期臨床試驗的結果，該試驗收納因合併症而不適合接受含 fludarabine 治療的一線病人，比較 Obi-Clb、R-Clb 以及單用 Clb 的療效差異。該試驗分為兩階段，第一階段先比較 Obi-Clb 與單用 Clb 的療效差異，在經過 23.2 個月的中位觀察時間後，Obi-Clb 組與單用 Clb 組的無惡化存活時間中位數分別為 31.1 個月與 11.1 個月，並達到統計上顯著差異，顯示 Obi-Clb 的療效明顯優於單用 Clb。該試驗的第二階段，改比較 Obi-Clb 組與 R-Clb 組，兩組無惡化存活期分別為 28.7 個月與 15.7 個月，顯示 Obi-Clb 組的療效較好且達到統計上顯著差異⁹。雖然上述結果顯示 Obi-Clb 組明顯優於另外兩組治療方



Eichhorst B et al. Lancet Oncol. 2016 Jul;17(7):928-42

圖四 . 接受 FCR 一線治療的患者較接受 BR 一線治療的患者，無惡化存活時間有統計上的顯著差異。

法，這些療法都適用於無法耐受 fludarabine 治療的高齡或虛弱病人，但臨床上還是要根據病人的身體狀況與對藥物副作用的耐受程度來選擇適合的治療方法。

除了上述三種非 fludarabine base 的化學治療外，RESONATE 此一 ibrutinib 的第三期臨床試驗，比較 ibrutinib 與 ofatumumab 用於 R/R CLL 病人的療效差異，結果顯示 ibrutinib 的療效顯著優於 ofatumumab，三年的無疾病惡化率分別為 59% 與 3%¹⁰。同時該試驗後續更新資料進行幾個次族群分析比較，結果顯示使用 ibrutinib 的病人中，無論有無 IGHV mutation 其治療效果都相同，而有 TP53 mutation 的病人相較沒有者其治療效果較差，但無惡化存活時間中位數仍有 40.7 個月。若是改以曾接受過的療程種類數目分

析，結果顯示曾接受過 2 種以下治療的病人其無惡化存活期優於超過兩種者，表示越早使用 ibrutinib 可以得到更好的療效。另一個臨床試驗 RESONATE-2，研究對象則改為未曾接受過 CLL 治療的病人並比較 ibrutinib 與 chlorambucil 的療效差異。此研究的中位觀察時間為 28.6 個月，24 個月後達到無惡化存活比率為 89% 與 34%，顯示 ibrutinib 的療效明顯優於 chlorambucil¹¹。RESONATE 與 RESONATE-2 兩個試驗分別證實了，ibrutinib 在 R/R CLL 或是第一線的治療皆有不錯的療效，因此對於那些年紀較大或是身體無法耐受化學治療副作用的病人，一線直接給予 ibrutinib 也是選擇之一。

當病人有 Del 17p 此一基因變異時，則由於傳統的化學治療效果一般不佳，所以建議直接使

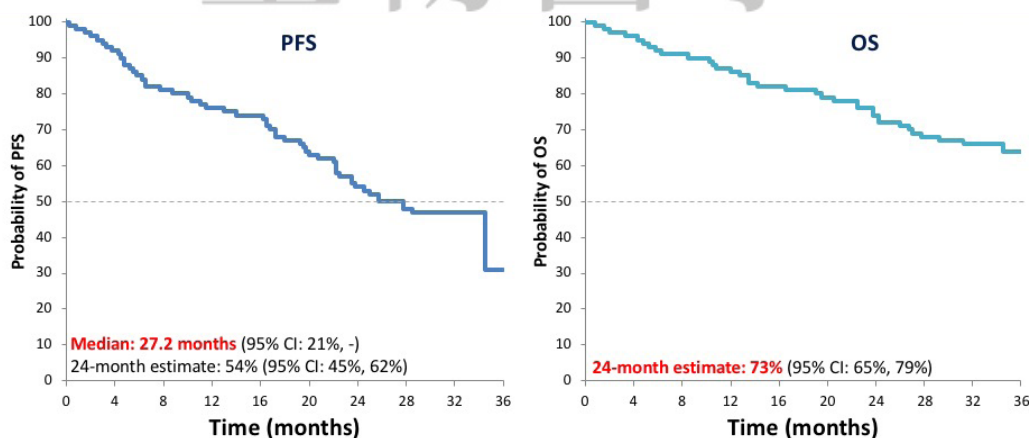
用 ibrutinib 等 BCR 相關的小分子標靶藥物¹²。此外若病人治療後復發時，除了可以更換先前一線未使用過的單株抗體或小分子標靶藥物進行治療外，venetoclax 此一最新機轉藥物也被證實對這類的病人有很好的效果。

肆、新機轉藥物：Venetoclax

B cell lymphoma protein-2 (BCL-2) family protein 為一群 B cell 所產生，與細胞凋亡 (apoptosis) 相關的蛋白質，包含 anti-apoptotic proteins 與 pro-apoptotic proteins 兩大類，而 BCL-2 即為重要的 anti-apoptotic proteins 之一¹³。一般在正常的 B cell 中，這兩類蛋白質是維持一個動態平衡以確保 B cell 的正常功能，當 B cell 受到 metabolic stress 時，pro-apoptotic proteins 的表現會增加，相反的 anti-apoptotic proteins 則會降低，細胞凋亡進而被啟動。然而 CLL 的癌化 B cell 會過度表現 anti-apoptotic proteins 來對抗 metabolic stress，這些細胞表面的 anti-apoptotic proteins 會與 pro-apoptotic proteins 結合，使得 pro-apoptotic proteins 無法正常運作，抑制細胞凋亡的過程，最後導致無功能 B cell 無法自行分解而

繼續大量堆積在人體內¹³⁻¹⁵。因此若有藥物能與 BCL-2 結合並抑制其作用，原本被束縛住的 pro-apoptotic proteins 便可以被釋放，以利啟動細胞凋亡現象，使癌化的 B cell 自行凋亡分解¹⁵。

Venetoclax 即是目前第一個利用上述機轉的 BCL-2 inhibitor 藥物，可以藉由抑制 BCL-2 使癌化的 B cell 自行進行細胞凋亡，進而達到殺死癌細胞的目標¹⁶。在 M13-982 此一第二期、無對照組的臨床試驗中，納入了 107 位有 Del 17p 並且過去曾接受過一種以上治療的 R/R CLL 病人以及 51 位 R/R CLL 或是第一線的 CLL 病人作為安全性延伸試驗的研究族群，共 158 位納入此試驗中接受藥物 Venetoclax 進行治療。此試驗投藥初期從 20mg 開始，試驗過程中依照規定的調整計畫，逐步將劑量調升到目標劑量 400mg。試驗結果，整體反應率可高達 77%，病人約在使用藥物 1 個月後便開始出現療效，約 9.8 個月可以出現完全緩解的療效¹⁷。在第 12 個月追蹤期時，整體存活率達 86.7%，無惡化存活率也有 72% (圖五)，並且有 30% 的病人可以達到 MRD negative。值得注意的是，此臨床試驗的受試者皆為 Del 17p



圖五 . M13-982 試驗中，158 位患者接受 Venetoclax 治療後，隨時間推移之無惡化存活率與整體存活率。

的 CLL 病人，這類病人過去對於絕大多數的化學治療效果都較差或是復發率高，即使使用標靶治療效果也較沒有此基因突變者來的差，因此 Venetoclax 在此試驗中對 Del 17p 病人也能有十分顯著的療效，對於 CLL 治療領域上算是一大突破，也因為療效十分顯著，美國 FDA 便以此試驗結果優先核准給予上市許可。

Venetoclax 與另外兩個同樣是近年的新機轉藥物 Ibrutinib 及 Idelalisib 比較，三者的副作用皆較傳統化學療法輕微，因此使用在 65 歲以上的老人時不需要特別做劑量的調整。在肝功能調整方面，若病人為輕度肝功能不全的病人，Ibrutinib 則必須調降使用劑量，而 Idelalisib 以及 Venetoclax 則不需調整；但在腎功能調整方面，Idelalisib 所有腎功能的病人皆可使用，若遇到嚴重腎功能不全 (< 30 mL/min creatinine clearance) 的病人時，Idelalisib 使用上仍須小心監控，而 Ibrutinib 以及 Venetoclax，則不建議使用。由於在肝腎功能的調整上有所差異，臨床上可以依照病人的肝腎功能狀況，選擇適當的藥物進行治療。

在副作用方面，根據臨床試驗數據顯示，使用 Venetoclax 後最常出現的副作用為 neutropenia，但此一副作用也可以透過施打 GCS-F 後很快地獲得改善，而其他嚴重副作用發生比率也不高，相較於過去化學療法來說副作用減輕很多。但在嚴重副作用中，最需注意的是使用 Venetoclax 後出現的 tumor lysing syndrome (TLS)。TLS 是由於在治療的過程中，癌細胞大量死亡，使得原本在細胞內的物質短時間內大量進入人體的血液系統，使得血中的電解質平衡出現異常，而細胞殘骸的蛋白質也會造成腎臟系統的負擔。一般來說 TLS 可以分為 laboratory TLS 與 clinical TLS 兩種，laboratory TLS 最為常見，且只會看到血中電解質的檢測數據異常，病人並不會有臨床表徵；而 clinical TLS 相反，雖然較為少見，但由於血液中劇烈的電解質變化，可能會出現急性腎衰竭、癲癇以及心律不整等嚴重臨床反應，需要立即介入處理否則可能會危及病人生命。由於 CLL 並不是一種細胞快速分化的血液腫瘤疾病，過去在治療 CLL 病人時，鮮少會出現 tumor lysing syndrome (TLS) 此一問題，但

Tumor burden	Prophylaxis		Blood chemistry monitoring
	Hydration ^a	Anti-hyperuricaemic agents	Setting/frequency of assessments ^{b,c}
Low ALC <25 x 10 ⁹ /L AND all nodal mass <5cm	Oral (1.5–2.0L)	Allopurinol (or xanthine oxidase inhibitor 2–3 days prior to VENCLEXTA initiation)	Outpatient: • Pre-dose and at 6–8 and 24 hours after first dose of 20mg and 50mg • Pre-dose at subsequent ramp-up doses
Medium ALC ≥25 x 10 ⁹ /L OR any nodal mass 5cm to <10cm	Oral (1.5–2.0L) and consider additional iv	Allopurinol	Outpatient: • Pre-dose and at 6–8 and 24 hours after first dose of 20mg and 50mg • Pre-dose at subsequent ramp-up doses • Consider hospitalization for patients with CrCL <80 ml/min at first dose of 20mg and 50mg
High ALC ≥25 x 10 ⁹ /L and any nodal mass ≥5cm OR any nodal mass ≥10cm	Oral (1.5–2.0L) and iv (150–200 mL/h as tolerated)	Allopurinol (or rasburicase if baseline uric acid is elevated)	In hospital of 20mg and 50mg: • Pre-dose and at 4, 8, 12 and 24 hours Outpatient at subsequent ramp-up doses: • Pre-dose and at 6–8 and 24 hours

表一 . CLL 患者接受 Veneclaxta 治療時，預防 TLS 發生與監控之建議指南。

由於現在的新藥效果十分有效，在使用初期便可以快速的殺死癌細胞，因此 CLL 的 TLS 開始成為一個在治療時需要小心的問題，尤其是 Venetoclax 在臨床試驗中即被觀察到有 TLS 的狀況發生，目前也被認為是所有 CLL 新藥中，最有可能出現 TLS 的藥物。在過去的第一個 Venetoclax 臨床試驗中，共有 56 位病人納入此試驗，並從 50 mg 開始逐步提升劑量，目標劑量為 1200 mg。在此試驗中有 7 位發生 laboratory TLS，3 位發生 clinical TLS，其中有一位在給予第一個 50 mg 劑量後便出現急性腎衰竭的症狀，2 位因為 TLS 而死亡。因為發現 Venetoclax 對 CLL 癌細胞的效果顯著因而 TLS 的風險大為增加，後續的延伸性試驗，納入了 60 位病人，並且將起始劑量調降為 20 mg 開始，並且目標劑量改為 400 mg，在此給藥模式下大幅改善 TLS 的發生狀況，僅有 1 位發生 laboratory TLS，沒有任何 clinical TLS 發生。因此，臨床上給予 Venetoclax 必須要非常小心，尤其在使用初期要注意是否有 TLS 的發生，建議遵照仿單指示的初始劑量及調升流程使用，並且在給藥前給予大量的水分與降尿酸藥物進行預防，在給予第一劑藥品後的 6-8 小時內為最有可能發生 TLS 的時間，需密切觀察留意，另外對於 tumor burden 較大 (ALC \geq 25000 and/or bulky LN \geq 5cm) 且腎功能不全的病人更須特別留意(表一)。

伍、結語

隨著各種新機轉藥物的問世，醫師在治療 CLL 的病人上有更多更好的藥物選擇，這些新機轉的藥物相較過去傳統化學治療，不僅副作用程度較輕微，對於過去難以治療的 R/R CLL

以及 Del 17p 的病人都能有不錯的療效，除了可以延長 CLL 病人的壽命外，也為預計進行骨髓移植的病人爭取到更多的時間。

參考文獻

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, 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;111:5446-56.
2. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011. at http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/.
3. Landau DA, Tausch E, Taylor-Weiner AN, et al. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. *Nature* 2015;526:525.
4. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2016;127:303-9.
5. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig VH genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94:1848-54.
6. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood* 2015;blood-2015-06-651125.
7. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood* 2014;123:3247-54.
8. Eichhorst B, Fink A-M, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology* 2016;17:928-42.
9. Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia* 2015;29:1602.

10. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *The New England journal of medicine* 2014;371:213-23.
11. Burger JA, Ghia P, Polliack A, et al. Randomized, multicenter, open-label, phase III study of the BTK inhibitor ibrutinib versus chlorambucil in patients 65 years or older with treatment-naive CLL/SLL (RESONATE-2, PCYC-1115-CA). *American Society of Clinical Oncology*; 2013.
12. O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *The Lancet Oncology* 2016;17:1409-18.
13. Cory S, Huang DC, Adams JM. The Bcl-2 family: roles in cell survival and oncogenesis. *Oncogene* 2003;22:8590.
14. Moore VDG, Brown JR, Certo M, Love TM, Novina CD, Letai A. Chronic lymphocytic leukemia requires BCL2 to sequester prodeath BIM, explaining sensitivity to BCL2 antagonist ABT-737. *The Journal of clinical investigation* 2007;117:112-21.
15. Deng J, Carlson N, Takeyama K, Dal Cin P, Shipp M, Letai A. BH3 profiling identifies three distinct classes of apoptotic blocks to predict response to ABT-737 and conventional chemotherapeutic agents. *Cancer cell* 2007;12:171-85.
16. Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER, et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nature medicine* 2013;19:202.
17. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2016;17:768-78.

