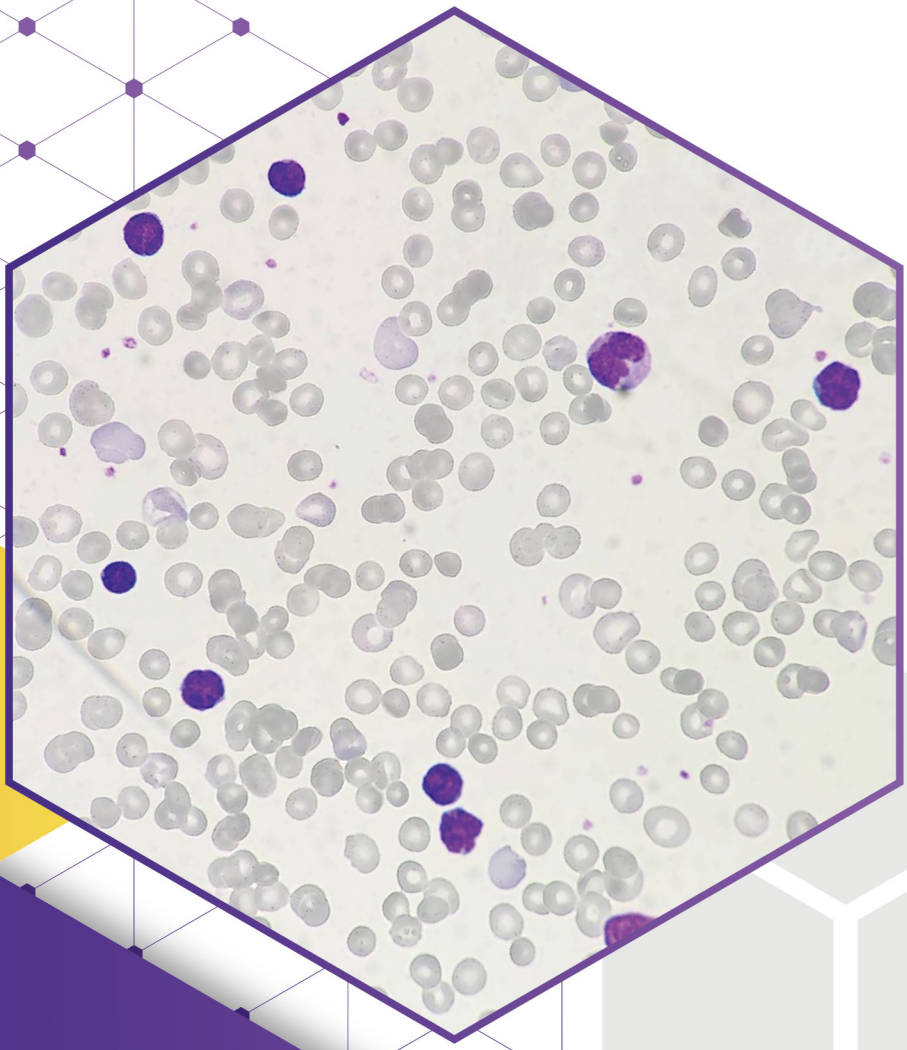
中華民國血液病學會
The Hematology Society of Taiwan

Diagnosis and Management Consensus in CLL Patients in Taiwan

# 台灣慢性淋巴性白血病病人診斷與處置共識



# 目 錄

1. 導言 ---------- 02

2. 方法 ---------- 03

3. 診斷與分子檢測 ---------- 06

4. 起始治療 ---------- 16

5. 第二線與後續治療 ---------- 21

6.CLL 藥物治療之相關副作用議題 ---------- 23

# 1 導言

慢性淋巴性白血病(Chronic lymphocytic leukemia, CLL)為骨髓內淋巴球異常增生之惡性疾病。根據2020年台灣癌症登記報告所公布統計資料顯示，我國CLL發生率為每十萬人每年有1.02人，若依據性別分層則男性每十萬人每年有1.54人，女性為0.87人。雖然CLL在白血病中屬於進展緩慢且較和緩的一類，但由於好發在老人族群且早期症狀不明顯且多不具特異性，容易忽視且延誤治療。此外，近年來癌症治療發展迅速，許多新藥物的問世陸續改變了CLL的治療標準流程。因此本次中華民國血液病學會淋巴癌工作小組也希望統整台灣慢性淋巴性白血病病人診斷與處置共識，以利國內血液腫瘤科專家與年輕醫師臨床執業時的參考。

# 2 | 方法

為制訂慢性淋巴性白血病病人診斷與處置共識，由中華民國血液病學會淋巴癌工作小組邀集全台共10位在慢性淋巴性白血病上治療經驗豐富的臨床醫師出席在台中舉辦的台灣慢性淋巴性白血病病人診斷與處置共識會議。共識內容以2021年發表的歐洲腫瘤學會CLL臨床指引以及美國國家癌症資訊網於2023年更新出版之CLL治療指引為基礎，亦將各項特別針對台灣執業人士所做出的修訂納入考量。委員會針對各項關鍵共識分別討論其支持性科學實證的品質(含透明度與明確標準)，其中包含診斷與分子檢測、起始治療、第二線與後續治療、副作用管理等重要主題。共識內容資訊經由出席 2023年7月1日所舉辦之台灣慢性淋巴性白血病病人診斷與處置共識會議的本國專家討論同意，且內文所有特定面向依照共識程度分為高度共識：大於等於80%與會專家同意、中度共識：大於等於50%但不超過80%同意。慢性淋巴性白血病診斷與處置共識關鍵聲明統整如表一所示。

表一、慢性淋巴性白血病診斷與處置共識關鍵聲明表

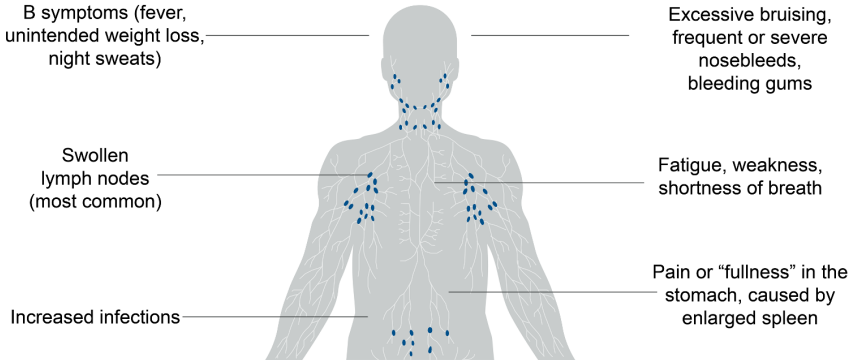
| 聲明內容 | 同意百分比 |
|---|---|
| **診斷與分子檢測** | |
| 01. 周邊血具有circulating monoclonal B lymphocytes ≥ 5 × $10^9$/L (表現CD19, CD5, and CD23 marker)超過三個月，即可足以被診斷為chronic lymphocytic leukemia (CLL) | 100 |
| 02. 周邊血中淋巴細胞經過形態學與流式細胞儀分析後，通常即足以診斷為 CLL。 | 100 |
| 03. 在開始進行CLL第一線治療或relapsed/refractory (r/r) CLL的每一線治療前，而未知del(17p)以及*TP53* mutation者, 皆需進行檢測。 | 100 |
| 04. IGHV mutational test具有判斷病人prognosis的價值，但其結果並不一定能影響治療策略。 | 90 |
| 05. CLL病人接受治療之後，可考慮進行Measurable residual disease (MRD) 評估。 | 80 |
| **起始治療** | |
| 06. 當病人產生疾病相關的症狀、症狀持續惡化或有符合的臨床試驗時(表五)，需開始進行積極治療。 | 100 |
| 07. 化學免疫治療 (FCR、BR、G+Chl、R+Chl) 仍然可作為CLL第一線治療的選項之一。 | 100 |
| 08. 不建議帶有del(17p) and/or *TP53* mutation的CLL病人，接受化學免疫治療作為第一線治療。 | 90 |
| 09. CLL病人若需要開始接受第一線治療，BTK抑制劑可以被納入考慮。 | 100 |
| 10. CLL病人若需要開始接受第一線治療，BCL2抑制劑可以被納入考慮。 | 100 |
| 11. 目前的治療證據，不足以支持del(17p)/*TP53* mutation 的病人接受「固定期間」的藥物治療策略。 | 100 |
| **第二線與後續治療** | |

| | |
|---|---|
| 12. 沒有*TP53* mutation or del(17p) 卻反覆化療無效的CLL病人，應考慮BTK抑制劑或是 BCL2抑制劑或臨床試驗。 | 100 |
| 13. 在經由小分子治療(BTK抑制劑或BCL2抑制劑)失效的CLL病人，可考慮異體造血幹細胞移植。 | 100 |
| 14. CLL病人需要新型治療的時候，可考慮BTK抑制劑或是 BCL2抑制劑。 | 100 |
| **副作用管理** | |
| 15. 相較於第一代BTK抑制劑，第二代BTK抑制劑的不良反應較輕，安全性更高，具有更好的可耐受性。 | 100 |
| 16. 病人若無法耐受第一代BTK抑制劑治療所產生的副作用，仍可考慮第二代BTK抑制劑的治療。 | 100 |
| 17. 選擇BTK抑制劑治療時，不論病人有無心血管疾病的風險因子，第二代BTK抑制劑應該優先被考慮使用。 | 90 |
| 18. 病人使用BCL2抑制劑時，應逐漸調升劑量並注意腫瘤溶解症候群的發生。 | 100 |
| **COVID-19預防與感染相關處置** | |
| 19. 感染新冠病毒的CLL病人應等到無症狀持續48小時並且距離發病超過14天後，再恢復接受新型治療或是化學免疫治療。 | 100 |
| 20. 對於CLL病人建議使用新冠病毒的疫苗及/或預防性長效型單株抗體，以降低新冠病毒的感染與重症風險。 | 100 |

# 3 診斷與分子檢測

## 臨床症狀與診斷

慢性淋巴性白血病的可能臨床症狀與其他淋巴癌的症狀類似，常見的包含發燒、非預期的體重下降、夜間盜汗、淋巴結腫脹、容易出現瘀青、流鼻血、牙齦出血、疲倦、虛弱、呼吸急促、胃痛或胃脹、容易發生感染等(圖一)。在診斷方面，臨床上懷疑可能為CLL的病人時，進行血液抹片、免疫表型




圖一、CLL可能臨床症狀

(immunophenotype)和循環淋巴細胞的基因特徵等是重要的檢查項目，以排除其他可能誤診為CLL的淋巴細胞增殖性疾病[1,2]。根據近年最新的CLL診斷和治療指引，與會專家一致同意CLL的診斷標準為週邊血(peripheral blood, PB)中存在≥ 5000/μL的單株B淋巴細胞增生(monoclonal B cell lymphocytosis)超過三個月，並且為 CD19、CD5 和 CD23等表現型，此一定義達高度共識標準(100%) [1-4]。

血液淋巴細胞的免疫表型分析是評估單株性(clonality)和確定$CD19^+$ $CD5^+$ B淋巴細胞數量的重要步驟[5]。使用流式細胞儀(flow cytometry)檢測免疫球蛋白輕鏈限制(immunoglobulin light chain restriction)可以確認這些B淋巴細胞的同株性[1]。此外，在單株B淋巴細胞增生數量< 5000/μL的情況下，若發現有淋巴結出現CLL表型的小淋巴細胞(small lymphocytes)浸潤

(infiltration)可診斷為小淋巴細胞淋巴瘤 (small lymphocytic lymphoma; SLL)；若具CLL免疫表型的單株B淋巴細胞增生數量< 5000/μL，但不存在淋巴結腫大(Lymphadenopathy)、肝臟或脾臟腫大、貧血或血小板減少等情況下時，可診斷為單株 B 淋巴細胞增多症(monoclonal B lymphocytosis; MBL)[5]。

其他影像學檢驗，例如超音波、電腦斷層掃描(CT)、核磁共振掃描(MRI) 和正子電腦斷層 (PET-CT)掃描，對於臨床上懷疑CLL的病人進行切片時找出腫大的淋巴結位置非常重要，而在臨床診斷上仍以上述周邊血的單株B細胞淋巴細胞數量藉流式細胞儀分析結果即可確診，獲得與會專家高度共識(100%)，與會專家亦建議有流式細胞儀判讀結果報告可清楚載明最終診斷。此外，進行骨髓切片(Bone marrow biopsy)並非CLL常規診斷的必須項目，若當病人表現血球減少(cytopenia)、血小板減少症(thrombocytopenia)、貧血、以及懷疑可能為小淋巴細胞淋巴瘤(small lymphocytic lymphoma; SLL) 時，血液專科醫師專業判斷下也可考慮進行骨髓檢查。另外，雖然診斷CLL時不需要基因組和分子測試，不過這些檢測結果可能有助於預測預後。

總結來說，在CLL的診斷上周邊血的單株B淋巴細胞數量，並搭配血液抹片、免疫表型(immunophenotype)和循環淋巴細胞的基因特徵結果作為主要判斷依據。下表為international workshop on CLL (iwCLL)所整理，診斷CLL病人所需的臨床檢驗項目，此表也常被臨床試驗作為確認CLL病人的診斷準則(表二)。另外，歐洲腫瘤醫學會(European Society for Medical Oncology; ESMO)也整理出CLL病人在各個階段建議進行的檢查項目(表三)。此外，對於CLL病人接受治療之後，可考慮進行Measurable residual disease (MRD)評估，此建議達專家高度共識(80%)。

表二、international workshop on CLL (iwCLL)：臨床CLL病人診斷評估項目整理[1]

| Diagnostic test | General practice | Clinical trial |
|---|---|---|
| **Tests to establish the diagnosis** | | |
| CBC and differential count | Always | Always |
| Immunophenotyping of peripheral blood lymphocytes | Always | Always |
| **Assessment before treatment** | | |
| History and physical exams, performance status | Always | Always |
| CBC and differential count | Always | Always |
| Marrow aspirate and biopsy | When clinically indicated(unclear cytopenia) | Desirable |
| Serum chemisty, serum immunoglobulin, and direct antiglobulin test | Always | Always |
| Chest radiograph | Always | Always |
| Infectious disease status | Always | Always |
| **Additional tests before treatment** | | |
| Molecular cytogenetics (FISH) for del(11q), del(17p) in peripheral blood lymphocytes | Always | Always |
| Conventional karyotyping in peripheral blood lymphocytes (with specific stimulation) | NGI* | Desirable |
| *TP53* mutation | Always | Always |
| IGHV mutational status | Always | Always |
| Serum $\beta_2$-microglobulin | Desirable | Always |
| CT scan of chest, abdomen, and pelvis | NGI | Desirable |
| MRI, PET scans | NGI | NGI |
| Abdominal ultrasound | Possible | NGI |

* NGI: not generally indicated

表三、ESMO建議之CLL病人診斷及分期時所需進行的檢驗項目整理[6]

| Parameter | Initial staging at diagnosis | Pretreatment evaluation | Staging at the end of therapy | Follow-up |
|---|---|---|---|---|
| History, physical examination, and performance status | + | + | + | + |
| CBC and differential | + | + | + | + |
| Serum chemistry including serum immunoglobulin and direct and antiglobulin test | - | + | + | + |
| Cytogenetics (FISH) and molecular genetics for *TP53* mutation or del(17P) | (+)[a] | + | - | - |
| *IGHV* mutational status | (+)[a] | + | - | - |
| Marrow aspirate and biopsy | - | +[b] | +[c] | - |
| HBV, HCV, CMV, and HIV serology | - | + | - | |
| Radiological imaging (CT scan) | - | +[d] | +[d] | |

[a]Only if patient requests the evaluation of his prognostic score. [b]Only if clinically indicated. [c]Only for confirmation of complete response with clinical studies. [d]Only within clinical studies, in patients with clinical symptoms and before any venetoclax treatment.

## 預後

### 臨床分期

Rai 和 Binet 是兩種常見的CLL預後分期系統，在設計上主要依據血液檢查及是否出現淋巴結侵犯、肝臟或脾臟腫大等臨床症狀，分為三類不同的臨床預後風險組別，在臨床照護或臨床試驗上都被廣泛使用(表四)[1,3]。由於兩種分類系統在使用上皆不需有影像學檢驗結果，因此也增加了使用的便利性[1,3]。然而上述兩個系統僅能預測病人的可能存活時間，皆無法預測臨床病程的發展，特別是在早期階段[7]。因此，需要仰賴其他生物標記(biomarker)檢驗以判斷病人疾病的發展情形[3,7]。

表四、Rai & Binet預後分期系統[8,9]

| Risk group[8,9] | Binet classification[8] | Rai stage[9] | Median survival |
|---|---|---|---|
| Low | **Binet A:** Hb ≥10.0 g/dL, platelet ≥100 ×$10^9$/L, and <3 lymph node areas | **Stage 0:** Lymphocytosis (>40% lymphoid cells in the bone marrow) | >15 years |
| Inter-mediate | **Binet B:** Hb ≥10.0 g/dL, platelet ≥100 ×$10^9$/L, and ≥3 lymph node areas | **Stage I:** Lymphadenopathy<br>**Stage II:** Splenomegaly and/or hepatomegaly | >7-8 years |
| High | **Binet C:** Hb <10.0 g/dL and/or platelet <100 ×$10^9$/L | **Stage III:** Hb<11.0 g/dL or hematocrit <33%<br>**Stage IV:** platelet: <100 × $10^9$/L | ~2 years |

過去幾十年來已發展出血清標記(Serum markers)、流式細胞儀分析、免疫球蛋白重鏈可變區基因 (immunoglobulin heavy chain variable region gene; IGHV) 突變狀態、microRNA、染色體異常和基因突變等預後指標，能有助於臨床醫師更了解病人CLL的疾病發展與預後[10]。其中CLL國際預後指數(CLL international prognostic index; CLL-IPI)是一個相對容易使用的預後評分系統，該指數的構成包含臨床分期、年齡、*IGHV*突變狀態、β2M (β2-微球

蛋白, beta 2-microglobulin) 數值高低以及del(17p)和/或*TP53*突變的存在等五個參數，可用來預測接受化學免疫療法治療的 CLL 病人的生存率和TTFT[11] (圖二)。目前已有許多研究利用上述各種不同的預後參數開發預後評分和分層系統[1]。以下將會個別介紹如何以血清標記、*IGHV* 突變狀態、染色體異常(del13q、del (11q)、trisomy12、del(17p))和*TP53*基因突變來判別病人預後及協助臨床治療[1]。

| Variable | Adverse factor | Coeff. | HR | Grading |
|---|---|---|---|---|
| ***TP53*(17P)** | Deleted and/or mutated | 1.434 | 4.2 | 4 |
| ***IGHV* status** | Unmutated | 0.950 | 2.6 | 2 |
| **β2M, mg/L** | >3.5 | 0.678 | 2.0 | 2 |
| **Clinical stage** | Binet B/C or Rai I-IV | 0.464 | 1.6 | 1 |
| **Age** | >65 years of age | 0.555 | 1.7 | 1 |
| **Prognostic score** | | | | 0-10 |

| Risk group | Score | Patients, n (%) | 5-year OS, % |
|---|---|---|---|
| **Low** | 0-1 | 341(28) | 93.2 |
| **Intermediate** | 2-3 | 474(39) | 79.3 |
| **High** | 4-6 | 337(28) | 63.3 |
| **Very high** | 7-10 | 62(5) | 23.3 |

| CLL-IPI Category | Risk Score | Treatment Recommendations |
|---|---|---|
| Low Risk | 0-1 | Do not treat |
| Intermediate Risk | 2-3 | Do not treat unless the disease is highly symptomatic |
| High Risk | 4-6 | Treat |
| Very High Risk | 7-10 | If the decision is made to treat, use novel agents or treatment in a clinical trial rather than chemotherapy |

圖二、CLL國際預後指數(CLL-IPI)

## 血清標記

淋巴細胞倍增時間(Lymphocyte doubling time; LDT)是臨床上廣泛使用的預後預測指標。過去研究指出，LDT ≤ 12個月的病人有較短的無疾病進展存活期(progression-free survival; PFS)以及總存活期(overall survival; OS)；相反地，LDT> 12 個月一般被視為預後良好[10,12]。除了LDT外，β2M、胸苷激酶(thymidine kinase; TK)和乳酸脫氫酶(lactate dehydrogenase; LDH)等也作為預測臨床不良預後的血清標記[10]。血清中β2M和TK的濃度可用來預測CLL病人的疾病無惡化存活期(progression-free survival; PFS)[13]。除此之外，過去有研究指出β2M的濃度升高與不良預後相關，因此也被廣泛用於疾病風險分層[10,13]。血清中高TK濃度與較短的LDT和IGHV未突變狀態相關，因此有較高的疾病進展風險[14]。LDH濃度則是可用於判斷首次治療時間(time-to-first treatment; TTFT) 的指標，高LDH濃度與 PFS、OS和Richter's transformation相關[10,15]。

## *IGHV* 突變狀態

根據germline *IGHV*基因的序列相似性[16,17]，CLL型別可以分為：IGHV突變型(mutated IGHV)，即IGHV DNA序列中突變超過2%；以及IGHV未突變型(unmutatd IGHV)，即IGHV中體細胞高度突變不足2%[3,16]。在未接受治療的病人中，IGHV未突變型狀態與較快的LDT和CD38過度表現相關，代表疾病的侵犯性較強，因此TTFT也較短；相反地而IGHV突變型病人則具有較好的預後[10,16,18]。然而，雖然IGHV突變狀態可預測CLL病人的預後，但其結果並不一定能影響治療策略，此建議達高度專家共識(90%)。

## 染色體突變

近年來，在CLL的診斷和風險分層、治療決策和臨床試驗設計方面，螢光原位雜合(fluorescence in situ hybridization; FISH)、核型分析(karyotyping)和次世代定序(next-generation sequencing; NGS)都被廣泛應用[10]。其中，FISH對於檢測CLL中常見的主要染色體變異具有很高的敏感性。

過去研究發現最常見的染色體異常包括第13對染色體長臂缺失(del13q)、第12對染色體三倍體(trisomy 12)、第11對染色體長臂缺失(del (11q))和第17

對染色體短臂缺失(del(17p))[10,19]。del13q，特別是涉及13q14區域的缺失，在CLL中是最常見的細胞遺傳異常，而del13q與較長的存活期有關[10,20]。由於CLL中的13q缺失大小存在異質性，因此推斷與CLL在生物學和臨床特徵高度相關的del13q14區域很可能包含多個腫瘤抑制基因[20]。另一方面，具del (11q)的病人其CLL的疾病侵略性較高，容易有更廣泛的淋巴結侵犯，且PFS和TFS(treatment-free survival)也較短[21]。同樣地，del(17p)也與不良預後相關並影響一線治療決策，因此本次專家會議建議，在CLL每一線治療前，而未知del(17p)或*TP53* mutation缺失者皆需進行檢測，並達高度共識(100%)[3,5,10]。

Karyotyping核型分析若檢測到的≥3個染色體異常時，被定義為複雜核型(complex karyotype; CK)。近期研究指出，複雜核型對於CLL的治療決策具有重要的預測價值，≥5個染色體異常(高CK)的病人，無論在任何臨床分期、*TP53*狀態或*IGHV*狀態下，都顯示有較差的預後；3-4個染色體異常(低CK和中等CK)的病人中，僅伴隨有TP53異常的病人才有較差的預後。相反地，具有複雜核型的病人且出現第12對染色體三倍體和第19號染色體三倍體的病人，反而有較好的預後[22,23]。然而目前有關複雜核型與CLL疾病預後以及風險分層的研究仍有限，需要更多研究進行驗證[22,23]。

## 基因突變

NGS分析可用於進行CLL 的基因突變篩檢，因為它是一種靈敏、可重複的工具[24]。NGS檢測到的突變與IGHV-u狀態、CD38的表現以及複雜核型有關[10,24]。*TP53*基因位於第17對染色體上的17p13.1，可調控細胞週期和凋亡的轉錄因子[20]。*TP53*基因突變或缺失約佔CLL新病例的10%，並與不良預後有關[3,20]。過去研究指出，僅單有del(17p)或是單具*TP53*突變(但不具有del(17p)的CLL病人，同樣具有較差的PFS和OS[25]。因此，無論是del(17p)還是*TP53*突變的存在都具有重大預後意義，在決定治療策略時需納入考慮[1,25]。有鑑於前述之染色體突變及基因突變項目對於CLL病人預後以及治療選擇的重要性，表五統整目前各大國際專家共識以及國際醫學會所建議在治療初期與治療進行中時應進行的染色體突變及基因突變檢驗。

表五、國際專家共識以及國際醫學會所建議在治療初期與治療進行中時應進行的染色體突變及基因突變檢驗[1,6,26-30]

| Guidelines | Initial treatment | Subsequent treatment |
|---|---|---|
| iwCLL 2008 | FISH for del(17p) is desirable before treatment | Repeat FISH analyses before subsequent treatment |
| BCSH 2012 | Screen for the presence of a *TP53* abnormality prior to initial treatment | Screen for the presence of a *TP53* abnormality prior to subsequent treatment |
| ESMO 2015 | FISH for detection of del(17p) and in the absence of del(17p); molecular genetics for detection of *TP53* mutations (at least exons 4–10; eventually exons 2–11) | FISH and *TP53* mutation analyses should be repeated before relapse treatment is administered |
| ERIC 2018 | Recommends *TP53* mutation analysis at each progression requiring treatment (minimum exons: 4–10; optimum exons 2–11) | |
| ESMO 2021 | Recommends *TP53* mutation analysis with each line of treatment and *IGHV* rearrangement studies | |
| BSH 2018 and 2022 | Recommends FISH del(17p) and *TP53* mutation analyses by a sensitive and accredited technology with each line of treatment | |

## 病人的健康狀況

病人自身的健康狀況是CLL治療決策評估的重要參考指標，尤其是在高齡CLL病人的治療決策。然而，目前仍未發展出針對CLL病人的健康狀態評估工具被證明是CLL治療決策的最佳選擇[31]。考量到每一位病人在共病症、衰弱狀況、以及生理功能都有所差異，因此在評估病人的病程進展、預後、以及進行治療決策時，除了考慮前述的疾病階段與細胞遺傳學風險外，也需要考慮病人的身體狀況和共病症。共病症的評估可參考Cumulative Index Rating Scale (CIRS)和Charlson Comorbidity Index (CCI)等工具進行評估[1,3,31]。在臨床試驗中，CIRS score ≤ 6 且腎功能正常(肌酐清除率> 70 mL/min/1.73 $m^2$)的病人，一般被認為能夠耐受較高強度的治療[3,31]。

# 4 起始治療

## 決定開始治療時機

並非所有CLL病人在診斷時都需要立即治療[32]。根據美國癌症資訊網(National Comprehensive Cancer Network; NCCN)的治療指引建議，Rai和Binet預後分級系統中若屬於早期疾病(Rai 0、Binet A)的無症狀病人應不需立即進行藥物治療並每1-3個月定期監測[2]。過去研究發現，治療早期疾病人者並不能改善他們的生存結果[1,32]。但若病人發生CLL疾病相關症狀、症狀持續惡化或符合臨床試驗收案標準(表六)，則需開始治療(高度專家共識; 100%)[1,7,33]。此外，也建議在開始進行CLL一線治療前或relapsed/refractory (r/r) CLL的每一線治療前，若未知是否有del(17p)以及*TP53* mutation或之前檢驗為陰性者，皆建議檢測del(17p)以及*TP53* mutation (高度專家共識; 100%)。

表六、符合開始接受第一線治療之標準[2]

- 明顯出現疾病相關之症狀：
  - 嚴重疲憊
  - 夜間盜汗
  - 非預期性體重下降(在過去六個月體重下降≥10%)
  - 非感染性發燒
- 有終末器官(end-organ)損害風險
- 腫瘤體積持續變大(bulky disease)
  (脾腫大至肋下 >6 cm，淋巴结 >10 cm)
- 進行性貧血
- 進行性血小板減少
- 類固醇難治型自體免疫性血细胞減少症
  (Steroid-refractory autoimmune cytopenia)
- 符合臨床試驗收案標準

## 第一線藥物治療組合

目前最新的NCCN guideline建議，CLL病人在決定第一線治療藥物時，須以病人是否有del(17p)及*TP53*突變來進行治療選擇[2]。NCCN guideline所建議沒有del(17p)及*TP53*突變之病人的第一線治療統整於表七，帶有del(17p)及*TP53*突變之病人之第一線治療統整於表八。整體來說，目前CLL治療無論是否帶有del(17p)及*TP53*突變，目前均以標靶藥物(+/-單株抗體)作為治療首選藥物。此外，雖然在台灣健保政策影響下，帶有del(17p)及*TP53*突變的病人僅能接受time-limited治療策略。然而，本次與會專家均同意對於目前的治療證據並不足以支持帶有del(17p)及*TP53*突變的病人接受time-limited治療策略(高度共識; 100%)。

表七、NCCN guideline建議不帶有del(17p)及*TP53*突變之病人之第一線治療[2]

| |
|---|
| **Preferred regimens**<br>· Acalabrutinib ± obinutuzumab (category 1)<br>· Venetoclax + obinutuzumab (category 1)<br>· Zanubrutinib (category 1) |
| **Other recommended regimens**<br>· Ibrutinib (category 1)<br>· Bendamustine + anti-CD20 mAb<br>· Chlorambucil + obinutuzumab<br>· Obinutuzumab<br>· High-dose methylprednisolone + rituximab or obinutuzumab (category 2B; category 3 for patients <65 y without significant comorbidities)<br>· Ibrutinib + Obinutuzumab (category 2B)<br>· Ibrutinib + rituximab (category 2B)<br>· Ibrutinib + venetoclax (category 2B) |
| **Useful in certain circumstances**<br>· FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab): consider for IGHV-mutated CLL in patients age <65 y without significant comorbidities |

表八、NCCN guideline建議帶有del(17p)及*TP53*突變之病人之第一線治療[2]

| |
|---|
| **Preferred regimens**<br>· Acalabrutinib ± obinutuzumab (category 1)<br>· Venetoclax + obinutuzumab (category 1)<br>· Zanubrutinib (category 1) |
| **Other recommended regimens**<br>· Alemtuzumab ± rituximab<br>· High-Dose Methylprednisolone + rituximab<br>· Ibrutinib<br>· Obinutuzumab<br>· Ibrutinib + venetoclax (category 2B) |

化學免疫治療藥物(chemoimmunotherapy-based treatment; CIT)，例如：FCR (fludarabine、cyclophosphamide、rituximab)或BR (bendamustine、rituximab)以及Obinutuzumab+chlorambucil 或Rituximab+chlorambucil本次專家共識認為仍可作為CLL第一線治療之選項之一(高度專家共識; 100%)。然而，由於目前研究已知帶有del(17p)及*TP53*突變的病人使用CIT的治療效果不佳，因此不建議帶有del(17p)及*TP53*突變的CLL病人接受CIT作為一線治療(高度專家共識; 90%)。另一方面，本次NCCN guideline將Ibrutinib列在其他建議治療藥物而非首選藥物，主要是考慮Ibrutinib相較於其他首選藥物有較高的副作用風險，在使用前需要仔細評估病人心臟功能，但本次專家會議認為BTK抑制劑可以被納入第一線治療選擇 (高度專家共識100%)[2]。此外，本次專家也建議列於其他建議治療藥物中的BCL2抑制劑 with anti-CD20 mAb以及BCL2抑制劑皆可作為一線藥物選擇(皆達高度專家共識; 100%)。

## 治療結果之評估

有關接受第一線治療結果之評估，目前最廣為使用的是iwCLL2018所整理的評估標準(表九)[1]。治療結果的評估應包含身體診察、血液和骨髓等。若病人接受「固定期間(time-limited)」的治療時，建議治療評估應在治療結束後兩個月內完成。若病人接受持續性治療時，應在病人治療達到最大程度的緩

解後兩個月內，或是在治療初期臨床醫師決定好的時間點進行療效評估，並且不需要為了評估治療結果而暫時中斷治療。「最大程度緩解」的定義，根據iwCLL2018，若在治療期間有兩個月以上沒有發現疾病有額外改善時，此時的治療效果即為「最大程度緩解」。評估治療結果時主要分為兩大面向，分別是評估腫瘤負荷(tumor load)的A組面向，以及評估造血系統功能的B組面向。在評估結果上，病人必須完全符合表九中所有項目標準，並且在接受治療後至少維持兩個月以上，才能稱為完全緩解(complete remission; CR)。達完全緩解後，也建議在治療結束後二至六個月內進行骨髓評估。若病人在A組面向有兩項以上指標以及B組面向一項以上指標未達標準時，則為部分緩解(partial remission; PR)。然而若病人治療前在A與B組面向指標僅各只有一個項目異常時，改善其中一個項目即達PR。若病人符合一項或以上疾病進展(progressive disease; PD)的標準時，即定義為PD。需注意的是，若僅為確認病人是否發生PD時，並不需進行骨髓穿刺，以其他項目判斷即可。若病人未達到CR或PR，但未出現PD時，則定義為病況穩定(stable disease; SD)。

表九、iwCLL2018所整理之CLL病人治療結果評估標準[1]

| Group | Parameter | CR | PR | PD | SD |
|---|---|---|---|---|---|
| A | Lymph nodes | None ≥1.5 cm | Decrease ≥50% (from baseline)* | Increase ≥50% from baseline or from response | Change of -49% to +49% |
| | Liver and/or spleen size | Spleen size <13 cm ; liver size normal | Decrease ≥50% (from baseline) | Increase ≥50% from baseline or from response | Change of -49% to +49% |
| | Constitutional symptoms | None | Any | Any | Any |
| | Circulating lymphocyte count | Normal | Decrease >50% from baseline | Increase ≥50% over baseline | Change of -49% to +49% |
| B | Platelet count | ≥100 x $10^9$/L | ≥100 x $10^9$/L or increase ≥50% over baseline | Decrease of ≥50% from baseline secondary to CLL | Cha nge of -49 to +49% |
| | Hemoglobin | ≥11.0 g/dL (untransfused and without erythropoietin) | ≥11 g/dL or increase ≥50% over baseline | Decrease of ≥2 g/dL from baseline secondary to CLL | Increase <11.0 g/dL or <50% over baseline,or decrease <2 g/dL |
| | Marrow | Normocellular, no CLL cells, no B-lymphoid nodules | Presence of CLL cells, or of B-lymphoid nodules, or not done | Increase of CLL cells by ≥50% on successive biopsies | No change in marrow infiltrate |

# 5 | 第二線與後續治療

## 決定開始治療時機

疾病復發並不是就必須馬上開始接受第二線治療，而是和第一線治療前的考慮相同，除非病人疾病的惡化導致臨床症狀的發生，或是符合臨床試驗其他特有的收案標準時，才需開始重新接受治療(表九)，若僅血中淋巴細胞數量增加但無症狀，或沒有其他疾病進一步進展的跡象時，通常還不需要重新開始治療[1]。第二線或更後線治療的決策，應參考第一線治療使用的藥物與當初的治療狀況。此外，如果病人接受一線治療未能緩解，只要治療相關的副作用已恢復，則可以考慮開始接受下一線治療，而無需等待疾病的進一步惡化。

## 第二線藥物治療組合

與考慮第一線藥物治療選擇時相同，2023年的NCCN guideline建議，CLL病人在決定第二線治療藥物時，同樣需依照病人是否有del(17p)及*TP53*突變來進行治療選擇(表十)[2]。若病人不帶有del(17p)或*TP53*突變時，過去研究證實化學免疫治療仍有一定療效，因此可做為第二線治療的考慮選項[34-37]。除了上述化學免疫治療外，也可考慮BTK抑制劑或BCL2抑制劑等其他第一線所列之小分子標靶藥物，或接受臨床試驗(高度專家共識; 100%)；若病人帶有del(17p)或*TP53*突變時，建議病人可以考慮接受其他第一線所列之小分子標靶藥物、或是rituximab相關的組合治療方案、亦或考慮接受臨床試驗等。若病人接受小分子治療(BTK抑制劑 and/or BCL2抑制劑)失效後，可考慮進行異體造血幹細胞移植(高度專家共識; 100%)。值得注意的是，上述所提到之小分子標靶藥物，本次專家會議認為兩類藥物皆可考慮作為治療選擇(高度共識; 100%)。此外，新藥pirtobrutinib此一非共價鍵結合的 BTK抑制劑在第1/2期試驗BRUIN研究中發現，pirtobrutinib用於治療復發或難治性CLL病人時，即使病人先前接受過BTK抑制劑或是BCL2抑制劑治療，使用pirtobrutinib仍有73%的整體反應率(overall response rate)[38]。

表十、台灣CLL專家會議共識之第二線治療藥物選擇

| |
|---|
| **不帶有del(17p)或*TP53*突變**<br>· Rituximab (R)<br>· BR<br>· Chlorambucil-R<br>· High dose methylprednisolone-R<br>· FCR<br>· R-CHOP, R-CVP<br>· Lenalidomide +/- R<br>· Retreatment of the first-line therapy, clinical trials (pirtobrutinib) and others |
| **帶有del(17p)或*TP53*突變**<br>· The other class of small-molecule inhibitors<br>· High dose methylprednisolone-R<br>· Lenalidomide +/- R<br>· Allogeneic stem cell transplantation<br>· Alemtuzumab +/- R<br>· Clinical trials (pirtobrutinib) |

## 異體造血幹細胞移植於第二線治療之考量[39]

有關2016年美國血液及骨髓移植醫學會所發表的專家共識建議，評估病人是否適合接受異體造血幹細胞移植時，可以依據病人基因型表現進行分類評估，若病人有del(17p) 或*TP53*變異、或複雜核型時屬於高度風險病人；若病人不符合前述高度風險條件並且也沒有del (11q)時，則屬於標準風險病人。針對標準風險病人，若病人在第一線治療復發後並未接受其他第二線治療，或是接受BTK抑制劑、BCL2抑制劑等小分子藥物或參加臨床試驗後有治療反應的病人，建議暫不適合接受異體幹細胞移植。只有在病人接受BTK抑制劑、BCL2抑制劑等小分子藥物治療後無反應或出現疾病進展時，再考慮進行異體造血幹細胞移植。高度風險病人方面，不建議以異體造血幹細胞移植做為第一線治療後的鞏固治療，或是在病人復發後接受其他非BTK抑制劑治療有效時使用。但若高風險病人在接受第二線藥物治療(包含BTK抑制劑、BCL2抑制劑等小分子藥物)後無效或復發，則建議考慮進行異體造血幹細胞移植。但須注意若捐贈者為病人同父同母的兄弟姐妹時，必須先要排除捐贈者是否也有CLL或有單株B淋巴細胞增生。

# 6 | CLL 藥物治療之相關副作用議題

## BTK抑制劑之心血管毒性

BTK抑制劑的開發是當今CLL治療的重大突破之一。其可抑制BTK作用以干擾 B 細胞抗原受體的訊號傳導，導致B細胞發生選擇性凋亡，但不影響T細胞存活[40,41]。以該類機轉第一個新藥ibrutinib為例，多項CLL病人的3期臨床研究結果顯示，ibrutinib的療效顯著優於傳統化學免疫療法[42-44]。然而，過去臨床試驗、統合分析、觀察性研究、藥物上市後安全性資料也皆顯示，ibrutinib相較於對照組容易出現多種心血管相關之不良事件，例如心房顫動和其他心律不整、高血壓等[42-53]。上述心血管不良事件的發生可能與BTK抑制劑的選擇性有關，因此後續也開發出acalabrutinib、tirabrutinib、zanubrutinib等第二代BTK抑制劑，研究資料也顯示這些第二代BTK抑制劑相較於ibrutinib脫靶抑制其他非BTK激酶的比例也較低(acalabrutinib 1.5%、tirabrutinib 2.3%、zanubrutinib 4.3%、ibrutinib 9.4%)，證實有較好的選擇性。並且臨床試驗結果已顯示，使用上述第二代BTK抑制劑的病人相較於ibrutinib的使用者，發生心血管相關之不良事件的比例也較低。雖目前尚無足夠臨床實證，本次台灣專家會議也認為，相較於第一代BTK抑制劑，第二代BTK抑制劑的不良反應較輕，安全性更高，具有更好的可耐受性。(高度專家共識；100%)。因此，考量到上述安全性議題，專家們也認為選擇BTK抑制劑治療時不論病人是否有心血管疾病風險因子，第二代BTK抑制劑都應該優先被考慮使用(高度專家共識; 100%)。此外，若病人原先使用第一代BTK抑制劑治療所產生的副作用時，考量到第二代BTK抑制劑的選擇性較佳，仍可考慮改用第二代BTK抑制劑進行治療(高度專家共識; 100%)。

雖然BTK抑制劑的心血管毒性是治療上需要考慮的重要問題，但心血管事件發生風險較高的病人仍然可以透過治療過程仔細監測心血管事件以盡可能地降低病人的心血管風險，使他們能安全地獲得BTK抑制劑的治療效果[54,55]。2022所發表的國際專家共識建議，所有病人在接受BTK抑制劑治療前應全面性的檢查病人的心血管相關病史以及進行例如心電圖和血壓測量等檢查，以確定病人心衰竭或高血壓等容易發生心血管不良事件的潛在危險因素[56]。在

疾病史的部分，對於有瓣膜性心臟病病史(特別是二尖瓣疾病或其他顯著增加心房顫動風險的疾病)、心室性心律不整、心衰竭或左心室功能障礙/射出分率降低的病人需要特別留意[57,58]。在決定CLL治療方案時，應建議考慮病人其他正在使用的藥物。除了上述病史及檢查外，對於發生心血管風險較高或已有心血管疾病史的病人，還可以考慮進行心臟超音波檢查，並進行更加嚴格的心血管功能檢測及用藥後的監測。

雖然有心血管疾病的CLL病人發生心血管不良事件的風險較高，但只要多加留意，病人仍可以安全地接受 BTK抑制劑 治療並受益於其治療效果。舉例來說，大多數情況下，有心房顫動病史且沒有其他心血管危險因子的病人，在用藥前接受多專科團隊進行心血管相關評估後，仍可與其他沒有心房顫動病史的CLL病人同樣使用的BTK抑制劑治療[2,59]。但值得注意的是，根據根據病人過去心房顫動病史的具體嚴重程度、現有其他共病症或其他風險因子，有心房顫動病史的CLL病人仍可能以較高的心血管不良事件發生風險，因此相較於ibrutinib，建議積極考慮使用第二代BTK抑制劑或BCL-2抑制劑。有高血壓病史的病人同樣也可以使用BTK抑制劑 進行治療，但應考慮病人整體的心血管疾病發生風險，並且建議在治療前3-6個月至少要每兩週一次對血壓進行密切的監測，在起始用藥劑量上也需要特別謹慎，同時也建議要開始或維持病人的高血壓藥物治療[60-62]如果發生病人發生3 級或 4 級的不良事件，則需立即中斷BTK抑制劑治療，後續重新開始使用BTK抑制劑也需調降劑量[56]。但若病人曾有心室性心律不整或是心搏停止病史的病人，由於有研究顯示ibrutinib會增加心室性心律不整和心因性猝死的發生率，因此需要特別避免使用[50,63]。雖然目前尚無關於第二代BTK抑制劑是否也會增加心室性心律不整和心因性猝死的發生率的資料，但對於這類病人仍建議優先考慮使用BCL-2抑制劑。

一般來說，心衰竭病人應避免使用BTK抑制劑，但這是相對禁忌症，而不是絕對禁忌症。心衰竭控制良好的病人(歐洲血液學協會評分為1或2)如果在開始治療之前提前規劃好用藥後的心衰竭病況監測，依據病人狀況調整心衰竭的藥物治療，並且在跨科別整合團隊的照護下，則仍可以考慮接受BTK抑制劑治療[64]。但對心衰竭病人而言，考量到BCL-2抑制劑發生心血管事件的風險較低，BCL-2抑制劑可能是更好的選擇。然而開始使用BCL-2抑制劑時，

由於需要大量攝取水份以避免使用藥物時可能出現的腫瘤溶解症候群，因此也要謹慎評估心衰竭病人是否能耐受大量水分的攝取。若評估後認為應使用BTK抑制劑進行治療時，也建議優先選用第二代BTK抑制劑來最大程度地降低發生心房顫動的風險。若最後仍選擇使用BTK抑制劑進行治療時，在治療之前建議病人應接受心臟超音波、心電圖和心臟血液指標監測，以確認病人是否有心律不整或缺血性心臟病。開始治療後每3個月也需重新進行心電圖及血液指標檢查，並繼續其他心血管疾病進行追蹤。在治療期間也須限制每日鈉攝入量<2g，並且監測體重及每週兩次和每次回診時檢查血壓。此外也建議需要定期評估病人的腎功能狀況與左心室射出分率，並與心臟專科醫師合作盡力優化病人目前的心衰竭疾病控制與治療[58,65]。

對於開始BTK抑制劑治療後新發生心房顫動的病人，建議應接受包含心臟專科醫師在內的多專科團隊整合照護。依照CHA2DS2-VASc評估後，評分為0或1的病人在心房顫動獲得控制後可考慮繼續接受BTK抑制劑治療[55,66]。在心房顫動的用藥選擇上，由於過去BTK抑制劑的臨床試驗大多排除使用warfarin的病人，因此不建議優先選擇使用warfarin[47,67]。此外在FLAIR試驗發現，在接受ibrutinib和rituximab治療的病人中，發生心室性心搏過速和心因性猝死的風險與過去是否曾接受過ACE抑制劑治療呈現正相關。雖然ACE抑制劑與接受BTK抑制劑的病人發生心室性心搏過速和心因性猝死的潛在關係此前尚未有完整的安全性研究發表，並且也未有定論或發布警訊，但這可能是潛在的安全考慮因素。目前建議接受第二代BTK抑制劑治療並且過去曾使用過或正在使用ACE抑制劑的病人需要更密集監測心血管事件發生風險。

若病人在BTK抑制劑治療期間出現新發生的高血壓，建議病人在家開始定期監測血壓，並且接受跨科別醫療團隊的照護以控制高血壓，並且治療選擇也須遵循目前的高血壓治療指引並避免使用和CY3A4 抑制劑[60-62]。對於新發生心衰竭的病人應立即停止使用BTK抑制劑，並根據治療指引，在病人可耐受情況下開始使用ACE抑制劑、ARB、或angiotensin receptor–neprilysin inhibitor，並且加上β-blockers進行治療[58,65]。對於此類心衰竭病人，每 6 至 12 個月應定期進行心臟超音波監測左心室射出分率以及其他心臟功能評估。

## 使用BCL-2抑制劑之腫瘤溶解症候群(Tumor lysis syndrome; TLS)

TLS為一種與代謝異常有關的疾病，主要是由於大量腫瘤細胞自發性或因治療導致的細胞裂解所引起的狀況。發生TLS的病人在檢測數據上會觀察到高血鉀、高血磷、高尿酸和低血鈣等[68]。一般發生在治療開始後6-24小時發生[69,70]。TLS 最常見的臨床症狀為上述代謝和電解質異常所引起的腎臟、心臟或神經肌肉症狀[71]。腫瘤負荷高(任何一個淋巴結直徑≥5 cm或絕對淋巴細胞計數(absolute lymphocyte count; ALC) >25 × $10^9$ /L)、 腎功能不佳和同時併用 CYP3A4 抑制劑的病人在使用BCL-2抑制劑有較高的TLS發生風險風險[72]。

由於venetoclax具有高抗腫瘤活性可有效誘導細胞凋亡，因此也會增加 TLS 發生風險。臨床試驗中在檢驗數據中觀察到的 TLS 發生率約為 1.1-3.8%，並且在開始使用 venetoclax後沒有出現臨床表現的病例被認為較低[45,73-75]。值得注意的是，在1/2期臨床試驗中發現， obinutuzumab 單一療法也有4.8%的 TLS 發生率[76]。有關於臨床試驗之外的現實世界研究結果中，在兩篇接受 venetoclax 治療的病人的TLS發生率存在差異，一篇針對 297 名病人的大型回顧性分析報告結果， TLS 的發生率為 5.7%[77]；然而在另一篇 48 名病人的發生率為 13%[78]。

TLS的發生風險因人而異，一般來說評估TLS發生風險的關鍵是ALC和淋巴結大小(表十一)。雖然理學檢查以及超音波檢查可以提供淋巴結腫塊大小的粗略評估，但無法知道腹內和胸內淋巴結的狀況[79]。因此，通常建議對頸部、胸部、腹部和骨盆進行 CT 或 MRI 掃描。此外，由於大多數CLL病人年齡>65歲，並有腎功能不全等共病症，因此評估TLS發生風險時也必須考慮腎功能，肌酐清除率<80 mL/min 的病人有發生 TLS 的風險[79]。

表十一、使用venetoclax發生TLS之風險分層[79]

| Assessments before treatement | TLS risk category | Risk parameters | Mitigation measures | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Prophylactic medication | Hydration | Hospitalization |
| **Tumor burden assessment**<br>CT scan<br>Lymphocyte count | Low | All lymph nodes <5 cm AND ALC <25 x $10^9$/L | 2-3 d before venetoclax intake: allopurinol In cases of elevated uric acid: rasburicase | Oral hydration(1.5-2 L/d), starting 2 d before dose ramp up | Outpatient, check TLS parameters and creatinine clearance at least 6 to 8 h and 24 h after each ramp up step |
| **Blood chemistry**<br>Potassium<br>Phosphate<br>Calcium<br>Uric acid | Medium | Any lymph node 5-10 cm OR ALC ≥ 25 x $10^9$/L | | Oral hydration or consider IV hydration | Outpatient, check TLS parameters and creatinine clearance at least 6 to 8 h and 24 h after each ramp step OR inpatient, in case of preexisting abnormalities or relevant coexisting conditions(creatinine clearance < 80 mL/min) |
| **Renal function**<br>Creatinine clearance | High | Any lymph node ≥ 10 cm OR Any lymph node ≥ 5 cm AND ALC ≥ 25 x $10^9$/L | | Oral hydration AND intravenous hydration | Admission to an inpatient or day hospital to ensure sufficient IV hydration and TLS monitoring |

為了減少病人使用BCL2抑制劑時發生TLS的機會，本次專家會議建議使用venetoclax應採取ramp-up dosing schedule以避免TLS的發生(高度專家共識; 100%)。在venetoclax開始治療第一週的劑量為20 mg PO QD，後續2-5週每週逐步調整劑量，分別為50、100、200、400 mg PO QD，第五週後則可維持400 mg PO QD進行治療。

## CLL治療相關之感染事件

隨著近年來CLL治療的進展，化學免疫療法以及小分子標靶藥物等新藥的出現都大幅降低CLL病人的死亡風險。然而過去真實世界觀察性研究發現，對比於整體死亡風險的下降，CLL病人感染死亡的風險在近40年卻沒有太大的改變，甚至感染死亡在CLL病人整體死因占比逐年提高，顯示感染症是CLL病人的重要治療議題[80]。

CLL病人較容易發生感染主要是因免疫系統功能失調引起。舉例來說，CLL病人的T細胞可能表現出活性異常進而影響免疫功能外，也會影響免疫球蛋白的生成、造成樹突細胞成熟不完全、單核球及巨噬細胞球功能不全等[81,82]。然而上述的免疫功能失調並非不可逆的，以ibrutinib為例，過去也有研究發現當病人接受ibrutinib治療後，也會影響免疫細胞周圍的細胞環境，使得T細胞與巨噬細胞功能得以回復[83]。然而，ibrutinib本身也會影響到病人的免疫功能，造成感染機會提高，尤其是發生在治療初期的前幾個月。因此，雖然藥物治療CLL長期來說會使病人免疫功能獲得改善，但在治療時藥物對免疫功能的影響仍不可忽視。

除了前述因CLL疾病本身影響免疫功能所導致的感染風險上升外，CLL病人本身也有其他因素影響感染風險，像是病人的年齡、共病症等。尤其是病人的年紀越大，治療後發生感染的風險也大幅增加[84]。此外，前面提到有關藥物使用的部分也可能提高感染風險，最常提到的是anti-CD20單株抗體造成的hypogammaglobulinemia、治療過程引起的嗜中性白血球低下症(neutropenia)、免疫化學治療中fludarabine使用造成的病毒或結核菌感染風險提高、BTK抑制劑影響B淋巴球以及巨噬細胞的功能、venetoclax引起的血球減少(cytopenia)、以及PI3K抑制劑引起的肺囊蟲感

染(pneumocystis)。除此之外，B型肝炎、C型肝炎、以及肺結核等感染在台灣也是十分重要的議題。

在預防方面，immunoglobulin replacement therapy是可以考慮的選項。雖然目前並不建議CLL病人使用 immunoglobulin進行感染預防性治療，但若病人有嚴重的hypogammaglobulinaemia並且有發生反覆感染或嚴重感染時可以使用[6]。以NCCN治療指引建議為例，若病人血清中IgG<500 mg/dl並且反覆發生需要住院使用抗生素的sinopulmonary的感染時可以考慮使用[2]。

除了細菌與病毒感染外，有關黴菌感染部分，目前國際上專家共識建議常態進行黴菌感染預防的高風險族群仍以嗜中性白血球低下症、長期使用類固醇、或是幹細胞移植的病人，對於CLL是否需要進行黴菌感染預防仍沒有一致共識[85]。藥物治療所引起的黴菌感染方面，雖然在臨床試驗中觀察到CLL病人使用BTK抑制劑後發生黴菌感染的比例並不高，但在真實世界的觀察性研究卻仍觀察到病人使用藥物後發生黴菌感染的比例為3-12%，相較臨床試驗較高[85]。其中需注意的是：使用BTK抑制劑(如ibrutinib)引起黴菌感染較容易發生在使用藥物的三個月內，感染類型中CNS的invasive aspergillosis比例相對提高，其他像是cryptococcus以及肺囊蟲感染也都有相關案例。目前針對BTK抑制劑的使用者，仍未有足夠的研究證據支持常態性的黴菌感染預防，不過仍可以需依照個別病人的狀況，像是是否有合併使用其他會造成免疫抑制的藥物等，監測是否發生黴菌感染[85]。

關於近年來COVID-19對於血液癌症病人的影響，由於COVID-19的流行株變化及不同變異株的疾病症狀差異很大，過去已發表的研究資料不一定能反映現況，但仍能提供部分參考。根據EPICOVIDEHA研究所公布的資料顯示，血液癌症病人當中因感染COVID-19而死亡的比例以AML及MDS病人為主，對CLL病人的影響並沒有想像中來的明顯[86]。另一方面，除了一般COVID-19感染外，施打疫苗後發生的COVID-19突破性感染也是血液癌症病人的一個重要議題。過去研究顯示COVID-19突破感染較容易發生在lymphoid malignancy病人當中，其中也包含了CLL的病人[87]。而在CLL病人當中，未接受治療或正

在接受治療的病人相較於過去已完成治療的病人，較不容易在施打COVID-19疫苗後產生抗體[88]。在所有感染的血液癌症病人當中，30天內的死亡比例約為9%，相較於疫情爆發初期已有顯著下降[89]。感染COVID-19後的死亡風險主要還是跟病人本身的狀況有關。有慢性肺部疾病、年齡較大或是目前癌症呈現活躍狀態的病人都會有較高的死亡風險[89]。若病人曾施打三劑以上的COVID-19疫苗，或是病人使用COVID-19的預防性長效型單株抗體則可降低病人發生突破性感染後的死亡風險。根據NCCN治療指引建議，12歲以上免疫功能低下之病人應該在施打完三劑全劑量的疫苗後，再追加施打一劑雙價疫苗加強劑。12歲以下免疫功能低下之病人也建議要施打三劑疫苗。若病人接受幹細胞移植或CAR-T治療後三個月，也應該重新施打疫苗。除了疫苗之外，對於免疫功能低下的病人也建議使用COVID-19的預防性長效型單株抗體以避免感染發生，及降低重症風險[90]，但考量COVID-19變異頻繁，建議臨床醫師應參考當時疾管署發布之國內主流變異株資訊，評估用藥。根據台灣新型冠狀病毒(SARS-CoV-2) 感染臨床處置指引(第二十三版)，12歲以上且體重40公斤以上的CLL病人，若三個月內沒有感染COVID-19且一週內與COVID-19感染者無已知的接觸史時，即符合使用COVID-19預防性長效型單株抗體的標準[91]。對於已發生COVID-19感染的病人，根據2021年ECIL9專家共識建議須暫緩接受幹細胞移植或CAR-T治療，即使臨床無症狀或僅有殘留的病毒量，也仍然須停止接受移植或CAR-T治療[92]。COVID-19感染並不影響CLL病人接受BTKi治療，但若病人正在接受免疫化學治療時，則須等待病人從COVID-19康復並且無偵測到病毒量後才可繼續免疫化學治療[92]。2022年ESMO-EHA專家共識則建議病人應在CLL治療開始前接種COVID-19疫苗，及CLL病人感染COVID-19時，建議避免使用免疫化學療法或anti-CD20，較建議使用BTK抑制劑或是BCL2抑制劑[93]。若病人從COVID-19感染康復後，也須等到無症狀持續48小時並且距離發病超過14天後，才可考慮重新開始單株抗體或免疫化學治療[93]。

## 參考資料


01. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood 2018;131(25):2745-2760. (In eng). DOI: 10.1182/blood-2017-09-806398.
02. Stephens DM. NCCN Guidelines Update: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Journal of the National Comprehensive Cancer Network 2023;21(5.5):563-566.
03. Rodrigues CA, Gonçalves MV, Ikoma MR, et al. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: recommendations from the Brazilian Group of Chronic Lymphocytic Leukemia. Rev Bras Hematol Hemoter 2016;38(4):346-357. (In eng). DOI: 10.1016/j.bjhh.2016.07.004.
04. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. New England Journal of Medicine 2008;359(6):575-583.
05. Quinquenel A, Aurran-Schleinitz T, Clavert A, et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Recommendations of the French CLL Study Group (FILO). Hemasphere 2020;4(5):e473. (In eng). DOI: 10.1097/hs9.0000000000000473.
06. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2021;32(1):23-33.
07. Owen C, Gerrie A, Banerji V, et al. Canadian evidence-based guideline for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. Current Oncology 2018;25(5):461-474.
08. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer 1981;48(1):198-206. (In eng). DOI: 10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-cncr2820480131>3.0.co;2-v.
09. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1975;46(2):219-234. Blood 2016;128(17):2109. (In eng). DOI: 10.1182/blood-2016-08-737650.
10. Yun X, Zhang Y, Wang X. Recent progress of prognostic biomarkers and risk scoring systems in chronic lymphocytic leukemia. Biomark Res 2020;8:40. (In eng). DOI: 10.1186/s40364-020-00222-3.
11. Molica S, Shanafelt TD, Giannarelli D, et al. The chronic lymphocytic leukemia international prognostic index predicts time to first treatment in early CLL: Independent validation in a prospective cohort of early stage patients. Am J Hematol 2016;91(11):1090-1095. (In eng). DOI: 10.1002/ajh.24493.
12. Montserrat E, Sanchez-Bisono J, Viñolas N, Rozman C. Lymphocyte

doubling time in chronic lymphocytic leukaemia: analysis of its prognostic significance. Br J Haematol 1986;62(3):567-75. (In eng). DOI: 10.1111/j.1365-2141.1986.tb02969.x.
13. Hallek M, Wanders L, Ostwald M, et al. Serum beta(2)-microglobulin and serum thymidine kinase are independent predictors of progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia and immunocytoma. Leuk Lymphoma 1996;22(5-6):439-47. (In eng). DOI: 10.3109/10428199609054782.
14. Magnac C, Porcher R, Davi F, et al. Predictive value of serum thymidine kinase level for Ig-V mutational status in B-CLL. Leukemia 2003;17(1):133-7. (In eng). DOI: 10.1038/sj.leu.2402780.
15. Pratt G, Thomas P, Marden N, et al. Evaluation of serum markers in the LRF CLL4 trial: β2-microglobulin but not serum free light chains, is an independent marker of overall survival. Leuk Lymphoma 2016;57(10):2342-50. (In eng). DOI: 10.3109/10428194.2015.1137291.
16. Chiorazzi N, Chen S-S, Rai KR. Chronic lymphocytic leukemia. Cold Spring Harbor perspectives in medicine 2020:a035220.
17. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999;94(6):1848-54. (In eng).
18. D'Avola A, Drennan S, Tracy I, et al. Surface IgM expression and function are associated with clinical behavior, genetic abnormalities, and DNA methylation in CLL. Blood 2016;128(6):816-26. (In eng). DOI: 10.1182/blood-2016-03-707786.
19. Seymour EK, Ruterbusch JJ, Beebe-Dimmer JL, Schiffer CA. Real-world testing and treatment patterns in chronic lymphocytic leukemia: A SEER patterns of care analysis. Cancer 2019;125(1):135-143. (In eng). DOI: 10.1002/cncr.31738.
20. Tari K, Shamsi Z, Reza Ghafari H, Atashi A, Shahjahani M, Abroun S. The role of the genetic abnormalities, epigenetic and microRNA in the prognosis of chronic lymphocytic leukemia. Exp Oncol 2018;40(4):261-267.
21. Goy J, Gillan TL, Bruyere H, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia Patients With Deletion 11q Have a Short Time to Requirement of First-Line Therapy, But Long Overall Survival: Results of a Population-Based Cohort in British Columbia, Canada. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2017;17(6):382-389. (In eng). DOI: 10.1016/j.clml.2017.04.001.
22. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. Blood 2019;133(11):1205-1216. (In eng). DOI: 10.1182/blood-2018-09-873083.
23. Jarošová M, Plevová K, Kotašková J, Doubek M, Pospíšilová Š. The importance of complex karyotype in prognostication and treatment of

chronic lymphocytic leukemia (CLL): a comprehensive review of the literature. Leuk Lymphoma 2019;60(10):2348-2355. (In eng). DOI: 10.1080/10428194.2019.1576038.
24. Rigolin GM, Saccenti E, Bassi C, et al. Extensive next-generation sequencing analysis in chronic lymphocytic leukemia at diagnosis: clinical and biological correlations. J Hematol Oncol 2016;9(1):88. (In eng). DOI: 10.1186/s13045-016-0320-z.
25. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2010;28(29):4473-9. (In eng). DOI: 10.1200/jco.2009.27.8762.
26. Oscier D, Dearden C, Eren E, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol 2012;159(5):541-64. (In eng). DOI: 10.1111/bjh.12067.
27. Oldenburg J, Aparicio J, Beyer J, et al. Personalizing, not patronizing: the case for patient autonomy by unbiased presentation of management options in stage I testicular cancer. Ann Oncol 2015;26(5):833-838. (In eng). DOI: 10.1093/annonc/mdu514.
28. Malcikova J, Tausch E, Rossi D, et al. ERIC recommendations for TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia-update on methodological approaches and results interpretation. Leukemia 2018;32(5):1070-1080. (In eng). DOI: 10.1038/s41375-017-0007-7.
29. Schuh AH, Parry-Jones N, Appleby N, et al. Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: A British Society for Haematology Guideline. British journal of haematology 2018;182(3):344-359.
30. Walewska R, Parry-Jones N, Eyre TA, et al. Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol 2022;197:544-557.
31. VA M. Assessment of fitness, function, and quality of life essential in treatment of older patients with CLL. The ASCO Post.
32. Sharma S, Rai KR. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) treatment: So many choices, such great options. Cancer 2019;125(9):1432-1440. (In eng). DOI: 10.1002/cncr.31931.
33. Bewarder M, Stilgenbauer S, Thurner L, Kaddu-Mulindwa D. Current treatment options in CLL. Cancers 2021;13(10):2468.
34. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol 2011;29(26):3559-66. (In eng). DOI: 10.1200/jco.2010.33.8061.
35. Badoux XC, Keating MJ, Wang X, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. Blood 2011;117(11):3016-24. (In eng). DOI: 10.1182/blood-2010-08-304683.
36. Bowen DA, Call TG, Jenkins GD, et al. Methylprednisolone-rituximab

is an effective salvage therapy for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia including those with unfavorable cytogenetic features. Leuk Lymphoma 2007;48(12):2412-7. (In eng). DOI: 10.1080/10428190701724801.
37. Badoux XC, Keating MJ, Wen S, et al. Phase II study of lenalidomide and rituximab as salvage therapy for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2013;31(5):584-91. (In eng). DOI: 10.1200/jco.2012.42.8623.
38. Mato AR, Woyach JA, Brown JR, et al. Efficacy of pirtobrutinib in covalent BTK-inhibitor pre-treated relapsed/refractory CLL/SLL: additional patients and extended follow-up from the phase 1/2 BRUIN study. Blood 2022;140(Supplement 1):2316-2320.
39. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Hamadani M, et al. Clinical practice recommendations for use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia on behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation 2016;22(12):2117-2125.
40. Herman SE, Gordon AL, Hertlein E, et al. Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765. Blood 2011;117(23):6287-96. (In eng). DOI: 10.1182/blood-2011-01-328484.
41. Herman SE, Sun X, McAuley EM, et al. Modeling tumor-host interactions of chronic lymphocytic leukemia in xenografted mice to study tumor biology and evaluate targeted therapy. Leukemia 2013;27(12):2311-21. (In eng). DOI: 10.1038/leu.2013.131.
42. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20(1):43-56. (In eng). DOI: 10.1016/s1470-2045(18)30788-5.
43. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2019;381(5):432-443. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa1817073.
44. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. N Engl J Med 2018;379(26):2517-2528. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa1812836.
45. Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. Leukemia 2020;34(3):787-798. (In eng). DOI: 10.1038/s41375-019-0602-x.
46. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med

2015;373(25):2425-37. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa1509388.
47. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med 2014;371(3):213-23. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa1400376.
48. Munir T, Brown JR, O'Brien S, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. Am J Hematol 2019;94(12):1353-1363. (In eng). DOI: 10.1002/ajh.25638.
49. Dickerson T, Wiczer T, Waller A, et al. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. Blood 2019;134(22):1919-1928. (In eng). DOI: 10.1182/blood.2019000840.
50. Guha A, Derbala MH, Zhao Q, et al. Ventricular Arrhythmias Following Ibrutinib Initiation for Lymphoid Malignancies. J Am Coll Cardiol 2018;72(6):697-698. (In eng). DOI: 10.1016/j.jacc.2018.06.002.
51. Leong DP, Caron F, Hillis C, et al. The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. Blood 2016;128(1):138-40. (In eng). DOI: 10.1182/blood-2016-05-712828.
52. Salem JE, Manouchehri A, Bretagne M, et al. Cardiovascular Toxicities Associated With Ibrutinib. J Am Coll Cardiol 2019;74(13):1667-1678. (In eng). DOI: 10.1016/j.jacc.2019.07.056.
53. Wiczer TE, Levine LB, Brumbaugh J, et al. Cumulative incidence, risk factors, and management of atrial fibrillation in patients receiving ibrutinib. Blood Adv 2017;1(20):1739-1748. (In eng). DOI: 10.1182/bloodadvances.2017009720.
54. Mato AR, Nabhan C, Barr PM, et al. Outcomes of CLL patients treated with sequential kinase inhibitor therapy: a real world experience. Blood 2016;128(18):2199-2205. (In eng). DOI: 10.1182/blood-2016-05-716977.
55. Stephens DM, Byrd JC. How I manage ibrutinib intolerance and complications in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2019;133(12):1298-1307. (In eng). DOI: 10.1182/blood-2018-11-846808.
56. Awan FT, Addison D, Alfraih F, et al. International consensus statement on the management of cardiovascular risk of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in CLL. Blood Adv 2022;6(18):5516-5525. (In eng). DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007938.
57. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016;37(27):2129-2200. (In eng). DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
58. Maddox TM, Januzzi JL, Jr., Allen LA, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure

With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol 2021;77(6):772-810. (In eng). DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.022.
59. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2021;32(1):23-33. (In eng). DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.019.
60. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension 2020;75(6):1334-1357. (In eng). DOI: 10.1161/hypertensionaha.120.15026.
61. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2018;138(17):e426-e483. (In eng). DOI: 10.1161/cir.0000000000000597.
62. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018;39(33):3021-3104. (In eng). DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
63. Lampson BL, Yu L, Glynn RJ, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death in patients taking ibrutinib. Blood 2017;129(18):2581-2584. (In eng). DOI: 10.1182/blood-2016-10-742437.
64. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur J Prev Cardiol 2016;23(11):Np1-np96. (In eng). DOI: 10.1177/2047487316653709.
65. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021;42(36):3599-3726. (In eng). DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
66. Brown JR. How I treat CLL patients with ibrutinib. Blood 2018;131(4):379-386. (In eng). DOI: 10.1182/blood-2017-08-764712.
67. Lipsky A, Lamanna N. Managing toxicities of Bruton tyrosine kinase inhibitors. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2020;2020(1):336-345. (In eng). DOI: 10.1182/hematology.2020000118.
68. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. N Engl J Med 2011;364(19):1844-54. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMra0904569.
69. Tambaro FP, Wierda WG. Tumour lysis syndrome in patients with

chronic lymphocytic leukaemia treated with BCL-2 inhibitors: risk factors, prophylaxis, and treatment recommendations. Lancet Haematol 2020;7(2):e168-e176. (In eng). DOI: 10.1016/s2352-3026(19)30253-4.
70. Mughal TI, Ejaz AA, Foringer JR, Coiffier B. An integrated clinical approach for the identification, prevention, and treatment of tumor lysis syndrome. Cancer Treat Rev 2010;36(2):164-76. (In eng). DOI: 10.1016/j.ctrv.2009.11.001.
71. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. Br J Haematol 2010;149(4):578-86. (In eng). DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08143.x.
72. Jones GL, Will A, Jackson GH, Webb NJ, Rule S. Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol 2015;169(5):661-71. (In eng). DOI: 10.1111/bjh.13403.
73. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2018;378(12):1107-1120. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa1713976.
74. Hillmen P, Rawstron AC, Brock K, et al. Ibrutinib Plus Venetoclax in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: The CLARITY Study. J Clin Oncol 2019;37(30):2722-2729. (In eng). DOI: 10.1200/jco.19.00894.
75. Jain N, Keating M, Thompson P, et al. Ibrutinib and Venetoclax for First-Line Treatment of CLL. N Engl J Med 2019;380(22):2095-2103. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa1900574.
76. Cartron G, de Guibert S, Dilhuydy MS, et al. Obinutuzumab (GA101) in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final data from the phase 1/2 GAUGUIN study. Blood 2014;124(14):2196-202. (In eng). DOI: 10.1182/blood-2014-07-586610.
77. Roeker LE, Fox CP, Eyre TA, et al. Tumor Lysis, Adverse Events, and Dose Adjustments in 297 Venetoclax-Treated CLL Patients in Routine Clinical Practice. Clin Cancer Res 2019;25(14):4264-4270. (In eng). DOI: 10.1158/1078-0432.Ccr-19-0361.
78. Koehler AB, Leung N, Call TG, et al. Incidence and risk of tumor lysis syndrome in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL) treated with venetoclax in routine clinical practice. Leuk Lymphoma 2020;61(10):2383-2388. (In eng). DOI: 10.1080/10428194.2020.1768384.
79. Fischer K, Al-Sawaf O, Hallek M. Preventing and monitoring for tumor lysis syndrome and other toxicities of venetoclax during treatment of chronic lymphocytic leukemia. Hematology Am Soc

Hematol Educ Program 2020;2020(1):357-362. (In eng). DOI: 10.1182/hematology.2020000120.
80. da Cunha-Bang C, Simonsen J, Rostgaard K, Geisler C, Hjalgrim H, Niemann CU. 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 J 2016;6(11):e499. (In eng). DOI: 10.1038/bcj.2016.105.
81. Orsini E, Guarini A, Chiaretti S, Mauro FR, Foa R. The circulating dendritic cell compartment in patients with chronic lymphocytic leukemia is severely defective and unable to stimulate an effective T-cell response. Cancer Res 2003;63(15):4497-506. (In eng).
82. Orsini E, Pasquale A, Maggio R, et al. Phenotypic and functional characterization of monocyte-derived dendritic cells in chronic lymphocytic leukaemia patients: influence of neoplastic CD19 cells in vivo and in vitro. Br J Haematol 2004;125(6):720-8. (In eng). DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.04971.x.
83. Niemann CU, Herman SE, Maric I, et al. Disruption of in vivo Chronic Lymphocytic Leukemia Tumor-Microenvironment Interactions by Ibrutinib--Findings from an Investigator-Initiated Phase II Study. Clin Cancer Res 2016;22(7):1572-82. (In eng). DOI: 10.1158/1078-0432.Ccr-15-1965.
84. Link H, Kerkmann M, Holtmann L. Immunoglobulin substitution in patients with secondary antibody deficiency in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: a representative analysis of guideline adherence and infections. Support Care Cancer 2022;30(6):5187-5200. (In eng). DOI: 10.1007/s00520-022-06920-y.
85. Teh BW, Yeoh DK, Haeusler GM, et al. Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2021. Intern Med J 2021;51 Suppl 7:67-88. (In eng). DOI: 10.1111/imj.15588.
86. Pagano L, Salmanton-García J, Marchesi F, et al. COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA). J Hematol Oncol 2021;14(1):168. (In eng). DOI: 10.1186/s13045-021-01177-0.
87. Pagano L, Salmanton-García J, Marchesi F, et al. Breakthrough COVID-19 in vaccinated patients with hematologic malignancies: results from the EPICOVIDEHA survey. Blood 2022;140(26):2773-2787. (In eng). DOI: 10.1182/blood.2022017257.
88. Bacova B, Kohutova Z, Zubata I, et al. Cellular and humoral immune response to SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients treated with either Ibrutinib or Rituximab. Clinical and Experimental Medicine 2022:1-9.
89. Blennow O, Salmanton-García J, Nowak P, et al. Outcome of infection with omicron SARS-CoV-2 variant in patients with hematological

malignancies: An EPICOVIDEHA survey report. Am J Hematol 2022;97(8):E312-e317. (In eng). DOI: 10.1002/ajh.26626.
90. (NCCN®) NCCN. NCCN COVID-19 vaccination guide for people with cancer. (https://www.cityofhope.org/sites/www/files/2022-05/covid-vaccine-and-cancer-2022_0.pdf).
91. 衛生福利部疾病管制署. 新型冠狀病毒(SARS-CoV-2) 感染臨床處置指引(第二十三版). (https://www.cdc.gov.tw/File/Get/EZhdJd0AskvZ0DkiIl70MQ).
92. Cesaro S, Ljungman P, Mikulska M, et al. Recommendations for the management of COVID-19 in patients with haematological malignancies or haematopoietic cell transplantation, from the 2021 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 9). Leukemia 2022;36(6):1467-1480. (In eng). DOI: 10.1038/s41375-022-01578-1.
93. Buske C, Dreyling M, Alvarez-Larrán A, et al. Managing hematological cancer patients during the COVID-19 pandemic: an ESMO-EHA Interdisciplinary Expert Consensus. ESMO Open 2022;7(2):100403. (In eng). DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100403.

台灣慢性淋巴性白血病病人診斷與處置共識 = Diagnosis and management consensus in CLL patients in Taiwan/王銘崇, 譚傳德總編輯. -- 初版. -- 臺北市 : 臻呈文化行銷有限公司出版 : 中華民國血液病學會發行, 2023.09
面； 公分
ISBN 978-986-99108-7-3(平裝)
ISBN 978-986-99108-6-6(PDF電子書)

1.CST: 白血病

415.635 112016429

# 台灣慢性淋巴性白血病病人診斷與處置共識

**Diagnosis and Management Consensus in CLL Patients in Taiwan**

發行單位：中華民國血液病學會
地址：100台北市中正區常德街一號台大景福館二樓203D室
電話：02-2375-1091
傳真：02-2375-1092
網址：www.hematology.org.tw

---

發行人：柯博升
總編輯：王銘崇、譚傳德
編輯委員：王浩元、張正雄、張鴻、陳彩雲、陳姿婷、黃威翰、黃泰中、
蕭聖諺 (依姓氏筆畫排列)

出版社：臻呈文化行銷有限公司
地址：106082 台北市大安區忠孝東路三段249 號之一10 樓
電話：02-2778-7711
傳真：02-2778-7755
網址： www.crossroad.com.tw
出版日期：西元 2023年 9月 初版

發行單位：中華民國血液病學會 The Hematology Society of Taiwan
出版社：CROSSROAD 臻呈文化行銷有限公司
贊助發行：AstraZeneca 台灣阿斯特捷利康股份有限公司
BeiGene 臺灣百濟神州有限公司
9 789869 910866