

Chronic Lymphocytic Leukemia และ Small Lymphocytic Lymphoma

การวินิจฉัยโรค

ตามเกณฑ์การวินิจฉัยโรคของ international workshop for chronic lymphocytic leukemia (CLL) (iwCLL) ค.ศ.2018¹ และเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก (WHO) ค.ศ.2016² CLL วินิจฉัยจากการมี persistent lymphocytosis $\geq 5,000/\mu\text{L}$ ในเลือด โดยไม่มีสาเหตุแน่ชัดร่วมกับ lymphocyte ที่เพิ่มขึ้นนั้นเป็น monoclonal lymphocytes ซึ่งเมื่อตรวจด้วย immunophenotype พบการแสดงออกของ CD19, CD23 ร่วมกับ CD5 (co-expression) ซึ่งปกติแล้วเป็นแอนติเจนบนผิว T-cell สำหรับ CD20 และ CD79b นั้นมีการแสดงออกแต่ปริมาณน้อย ภาวะที่เกี่ยวข้องและต้องวินิจฉัยแยกโรค ได้แก่ small lymphocytic leukemia (SLL) และ monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL) SLL จะมี absolute lymphocyte count (ALC) $< 5,000/\mu\text{L}$ มีต่อมน้ำเหลืองหรือม้ามโต ส่วน MBL จะพบมีการเพิ่มขึ้นของ monoclonal B-cell แต่ ALC $< 5,000/\mu\text{L}$ และไม่มีอาการ (ตารางที่ 1) WHO classification 2016 ได้เน้นการวินิจฉัยโรค CLL ว่า ALC ที่น้อยกว่า $5,000/\mu\text{L}$ ไม่เพียงพอที่จะวินิจฉัย CLL เนื่องจากภาวะ MBL อาจเป็นอาการนำของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดอื่น ๆ เช่น splenic marginal zone lymphoma^{3,4} (tissue based MBL ต่อมน้ำเหลืองโตขนาดไม่เกิน 1.5 ซม.)²

ตารางที่ 1 การวินิจฉัยแยกโรค CLL, SLL และ MBL (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 2)

โรค	จำนวน B-cell ในกระแสเลือด	ต่อมน้ำเหลืองหรือม้ามโต
CLL	$\geq 5,000/\mu\text{L}$	อาจจะมี
SLL	$< 5,000/\mu\text{L}$	ต้องมี
MBL	$< 5,000/\mu\text{L}$	ไม่มี หรือ ต่อมน้ำเหลือง <1.5 ซม.

ระยะและการพยากรณ์โรค

นิยมใช้ Rai⁵ หรือ Binet⁶ staging system ดังตารางที่ 2 ซึ่งนอกจากการใช้ระบบ Rai และ Binet ยังมีการตรวจอื่นๆ ที่ช่วยบ่งชี้การพยากรณ์โรคที่ไม่ดี (ตารางที่ 3) อย่างไรก็ตาม Rai และ Binet system ก็เพียงพอสำหรับการพยากรณ์โรค การตรวจอื่น ๆ แบ่งระดับการตรวจเป็นจำเป็นต้องตรวจ หรือพิจารณาตรวจในกรณีที่สามารถทำได้หรือมีความจำเป็น

ตารางที่ 2 การแบ่งระยะของโรคตาม Rai⁵ และ Binet⁶

ระดับ ความเสี่ยง	ระยะของโรคตามระบบของ Rai			ระยะของโรคตามแบบของ Binet			ค่ามัธยฐาน ของการมี ชีวิต (ปี)
	ระยะ	ลักษณะ	สัดส่วน ร้อยละ	ระยะ	ลักษณะ	สัดส่วน ร้อยละ	
ต่ำ	0	Lymphocytosis	30	A	Lymphocytosis และ ต่อม น้ำเหลือง < 3 กลุ่ม*	60	>10
ปานกลาง	1	ต่อมน้ำเหลืองโต	25	B	Lymphocytosis และ ต่อม น้ำเหลือง ≥ 3 กลุ่ม*	30	5-7
	2	ม้ามโต	25				
สูง	3	โลหิตจาง (Hb <10 g/dL)	10	C	B + โลหิตจาง (Hb <10 g/dL) และ/หรือ เกล็ด เลือดต่ำ (platelet count <100 × 10 ⁹ /L)	10	1-3
	4	เกล็ดเลือดต่ำ (platelet count <100 × 10 ⁹ /L)	10				

ตารางที่ 3 ลักษณะที่บ่งชี้ถึงความเสี่ยงสูง⁷

การตรวจพบที่บ่งชี้	ลักษณะที่บ่งชี้ความเสี่ยงสูง
ระยะของโรค	Advanced Rai and Binet clinical stage
ระยะเวลาที่ ALC เพิ่มขึ้นสองเท่า (lymphocyte doubling time; LDT)	สั้นกว่า 12 เดือน
การแสดงออกของ CD38	CD38 สูง
Zap-70 expression	Zap-70 สูง
Serum Beta2 microglobulin	≥ 3.5 mg/L
ลักษณะรอยโรคในไขกระดูก	Diffuse pattern of infiltration
FISH cytogenetics	Del17p, del11q, del(13q)
DNA sequencing	TP53 mutation
	IgHV mutation status: Unmutated IgHV

การรักษา

เนื่องจาก CLL เป็นโรคของผู้สูงอายุและมีลักษณะที่สำคัญคือการดำเนินโรคช้าแต่เป็นโรคที่ไม่หายขาด กรณีความเสี่ยงต่ำ ผู้ป่วยอาจมีชีวิตยืนยาวได้นานโดยแม้ยังไม่ได้รับการรักษาหรือได้รับการรักษาด้วยยาเล็กน้อย การให้การรักษาที่มากเกินไปอาจก่อให้เกิดโทษมากกว่าประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ แต่ในผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคสูงก็มีความจำเป็นในการเริ่มการรักษาอย่างทันเวลาที่ ดังนั้นขั้นแรกของการรักษาผู้ป่วย CLL คือการพิจารณาถึงความจำเป็นในการเริ่มการรักษาโดยข้อบ่งชี้ในการรักษาผู้ป่วยนั้นถือตาม iwCLL 2018¹ อันได้แก่

1. ระยะ C ตามระบบ Binet หรือ ระยะที่ III, IV ตามระบบ Rai
2. ระยะ B ตามระบบ Binet หรือ ระยะที่ I, II ตามระบบ Rai ร่วมกับลักษณะข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้เป็นอย่างน้อย
 - 1) มีอาการจากภาวะโลหิตจางหรือเกล็ดเลือดต่ำ
 - 2) ม้ามโตจนมีอาการ หรือโตเร็ว หรือขนาดโตมากคือตั้งแต่ 6 ซม.ขึ้นไปได้ขยายโครงซี่
 - 3) ต่อม้ำเหลืองโตจนกดเบียด หรือโตมาก โดยขนาดของ matted nodes ตั้งแต่ 10 ซม.ขึ้นไป
 - 4) Progressive lymphocytosis กล่าวคือ ALC เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 50 ในเวลาไม่เกิน 2 เดือน หรือ LDT สั้นกว่า 12 เดือน
 - 5) มีภาวะ AIHA และ/หรือ ITP ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์
 - 6) ก้อนนอกต่อม้ำเหลือง (เช่น ผิวหนัง, ไต, ปอด, กระดูกสันหลัง) ที่โตจนเกิดอาการจากการกดเบียด
 - 7) มีอาการจากตัวโรค (constitutional symptoms: อ่อนเพลียมาก ไข้เรื้อรัง น้ำหนักลดอย่างมีนัยสำคัญ เหงื่อออกกลางคืน)

ผู้ป่วยที่ไม่มีข้อบ่งชี้ในการรักษา สามารถเฝ้าดูอาการต่อไปก่อนได้จนกว่าจะมีข้อบ่งชี้ (IA)

สำหรับผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ ให้พิจารณาว่าผู้ป่วยมีสภาพร่างกายพร้อมที่จะรับการรักษาอย่างน้อยเพียงใด โดยสามารถแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ

- 1) **กลุ่มที่ 1 (fit)** ผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องมีครบทุกลักษณะต่อไปนี้; อายุ < 65 ปี ไม่มีโรคร่วมที่สำคัญ (major comorbidity) ECOG performance status ≤ 2 การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถให้การรักษาเต็มที่ การรักษาหวังผลให้โรคตอบสนอง และมีชีวิตยืนยาวขึ้น
- 2) **กลุ่มที่ 2 (unfit)** ได้แก่ ผู้ป่วยอายุ ≥ 65 ปี หรือ ผู้ป่วยอายุ < 65 ปีที่มี major comorbidity ร่วมด้วย การรักษาหวังผลให้โรคตอบสนอง โดยเลือกการรักษาที่มีผลข้างเคียงน้อย และทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดี สำหรับผู้ป่วยที่ frail มาก มี ECOG performance status > 2 อาจพิจารณาให้การรักษาแบบประคับประคอง และรักษาตามอาการเท่านั้น

การรักษาผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยใหม่ (แผนภูมิที่ 1)

- 1) **กลุ่มที่ 1 (fit)** สามารถเลือกให้การรักษาได้ดังนี้
 - Bruton tyrosine kinase inhibitor (BTKi) ได้แก่ยา Ibrutinib* (IA)
 - Fludarabine, Cyclophosphamide, Rituximab* (FC+R) (IA) โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มี mutated IGHV
 - Fludarabine, Cyclophosphamide (FC) (IC)
 - Bendamustine*, Rituximab* หรือ Obinutuzumab* (B + R/O) (IB)
 - Venetoclax**, Obinutuzumab* (V+ O) (IB)

2) กลุ่มที่ 2 (unfit) สามารถเลือกให้การรักษาได้ดังนี้

- Bruton tyrosine kinase inhibitor (BTKi) ได้แก่ยา Ibrutinib* (IA)
- Bendamustine*, Rituximab* หรือ Obinutuzumab* (B +R/O) (IA)
- Bendamustine* (B) (IC)
- Venetoclax**, Obinutuzumab* (V+O) (IB)
- Chlorambucil, Rituximab* หรือ Obinutuzumab* (Chl+R/O) (IA)
- Chlorambucil (Chl) (IC)

3) ในกรณีที่สามารถตรวจทางพันธุกรรมได้และพบเป็นกลุ่มที่มี del(17p)/TP53 mutation สามารถเลือกให้การรักษาได้ดังนี้

- Bruton tyrosine kinase inhibitor (BTKi) ได้แก่ยา Ibrutinib* (IA)^{8,14,15}
- Venetoclax**, Obinutuzumab (V+O) (IB)¹⁸

สำหรับผู้ป่วย SLL (localized) (Lugano stage I) ให้การรักษาโดยการทำให้ local RT (24-30 Gy) (IIA)⁹

สำหรับผู้ป่วย SLL, Lugano stage II-IV ให้พิจารณาการรักษาเช่นเดียวกับผู้ป่วย CLL (IA)

การรักษาผู้ป่วยที่ดื้อยาหรือโรคกลับเป็นซ้ำ (แผนภูมิที่ 2)

ผู้ป่วยที่ไม่มีข้อบ่งชี้ในการรักษา สามารถเฝ้าดูอาการต่อไปก่อนได้จนกว่าจะมีข้อบ่งชี้ (IIA)

สำหรับผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ ให้พิจารณาจากสูตรยาที่ผู้ป่วยเคยได้รับมาก่อนและระยะเวลาที่โรคกลับเป็นซ้ำ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีโรคกลับเป็นซ้ำหลังจากการรักษาครั้งแรกเป็นระยะเวลา 3 ปีขึ้นไปสามารถเลือกให้ยาสูตรเดิมได้ ถ้ากลับเป็นซ้ำภายหลังจากการรักษาครั้งแรกน้อยกว่า 3 ปี ให้พิจารณาเลือกสูตรยาที่ไม่ซ้ำกับสูตรยาที่เคยได้รับมาก่อน

1) กลุ่มที่ 1 (fit) สามารถเลือกให้การรักษาได้ดังนี้

- Bruton tyrosine kinase inhibitor (BTKi) ได้แก่ยา Ibrutinib*(IA)
- Fludarabine, Cyclophosphamide, Rituximab* (FC+R) (IB)
- Venetoclax**, Rituximab* (V+R) (IA)
- Bendamustine*, Rituximab* (B+R) (IB)
- Idelalisib** +/- Rituximab* (IC)
- Lenalidomide* +/- Rituximab* (IIC)¹⁰⁻¹²
- Chlorambucil (Chl) (VC)

2) กลุ่มที่ 2 (unfit) สามารถเลือกให้การรักษาได้ดังนี้

- Bruton tyrosine kinase inhibitor (BTKi) ได้แก่ยา Ibrutinib* (IA)
- Venetoclax**, Rituximab* (V+R) (IB)
- Bendamustine*, Rituximab* (B+R) (IB)
- Idelalisib** +/- Rituximab* (IC)
- Lenalidomide* +/- Rituximab* (IIC)¹⁰⁻¹²
- Chlorambucil, Rituximab* หรือ Obinutuzumab* (Chl+R/O) (IVC)
- Chlorambucil (Chl) (VC)

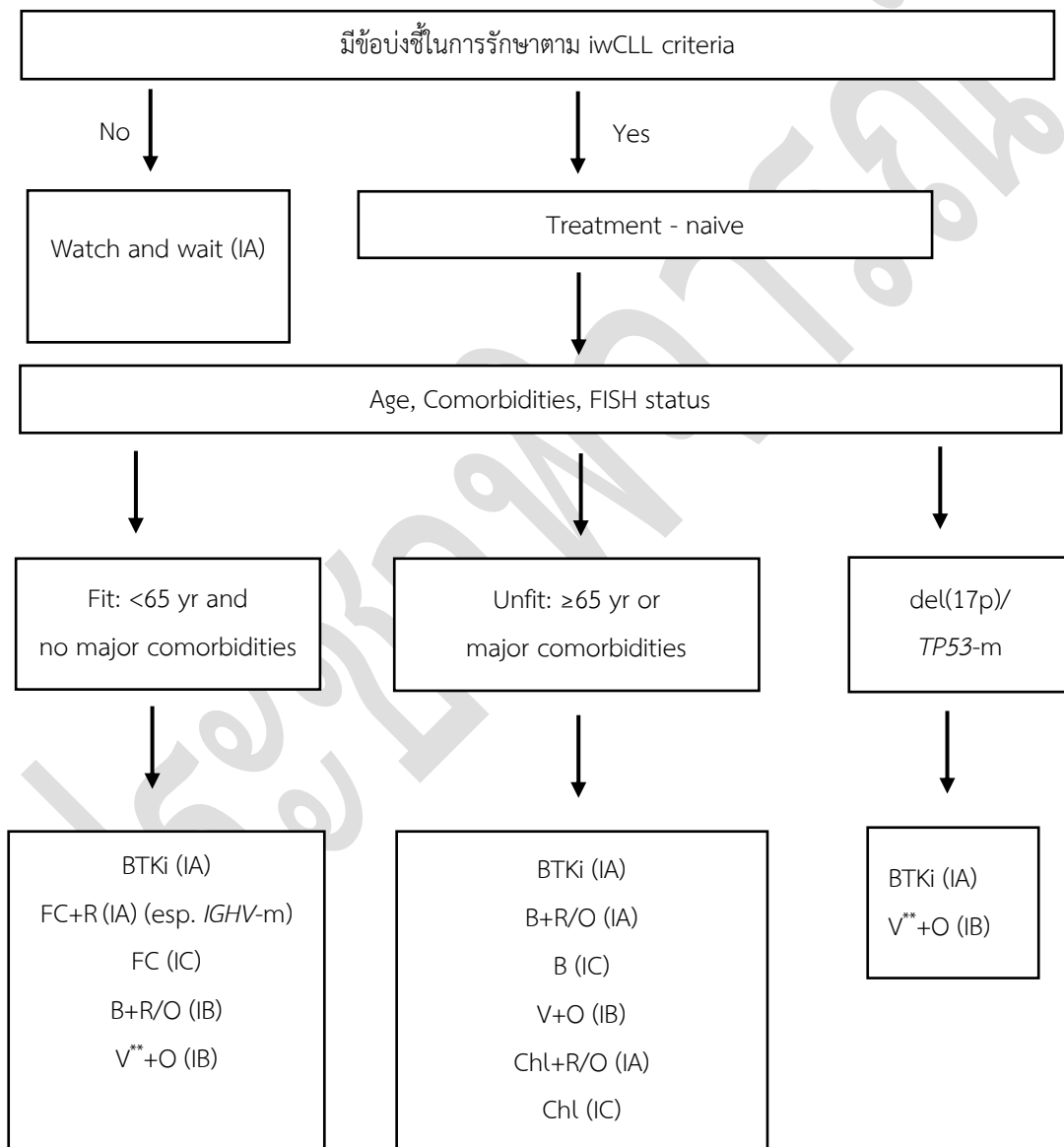
3) ในกรณีที่สามารถตรวจทางพันธุกรรมได้และพบเป็นกลุ่มที่มี del(17p)/TP53 mutation สามารถเลือกให้การรักษาได้ดังนี้

- Bruton tyrosine kinase inhibitor (BTKi) ได้แก่ยา Ibrutinib* (IA)^{13,25,26}
- Venetoclax**, Rituximab* (V+R) (IB)¹⁴

หมายเหตุ การเลือกใช้สูตรยาใด ให้พิจารณาตามความเหมาะสมและความครอบคลุมตามสิทธิ์การรักษาของผู้ป่วย

ตารางที่ 4 สรุปการศึกษาที่สำคัญในผู้ป่วย CLL ที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่ที่ไม่มี del(17p)/TP53 mutation¹⁵⁻²⁵
 ตารางที่ 5 สรุปการศึกษาที่สำคัญในผู้ป่วย CLL ที่ดื้อยาหรือโรคกลับเป็นซ้ำที่ไม่มี del(17p)/TP53 mutation²⁶⁻³⁴ และตาราง
 ที่ 6 แสดงขนาดและสูตรยาที่สำคัญที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรค CLL/SLL

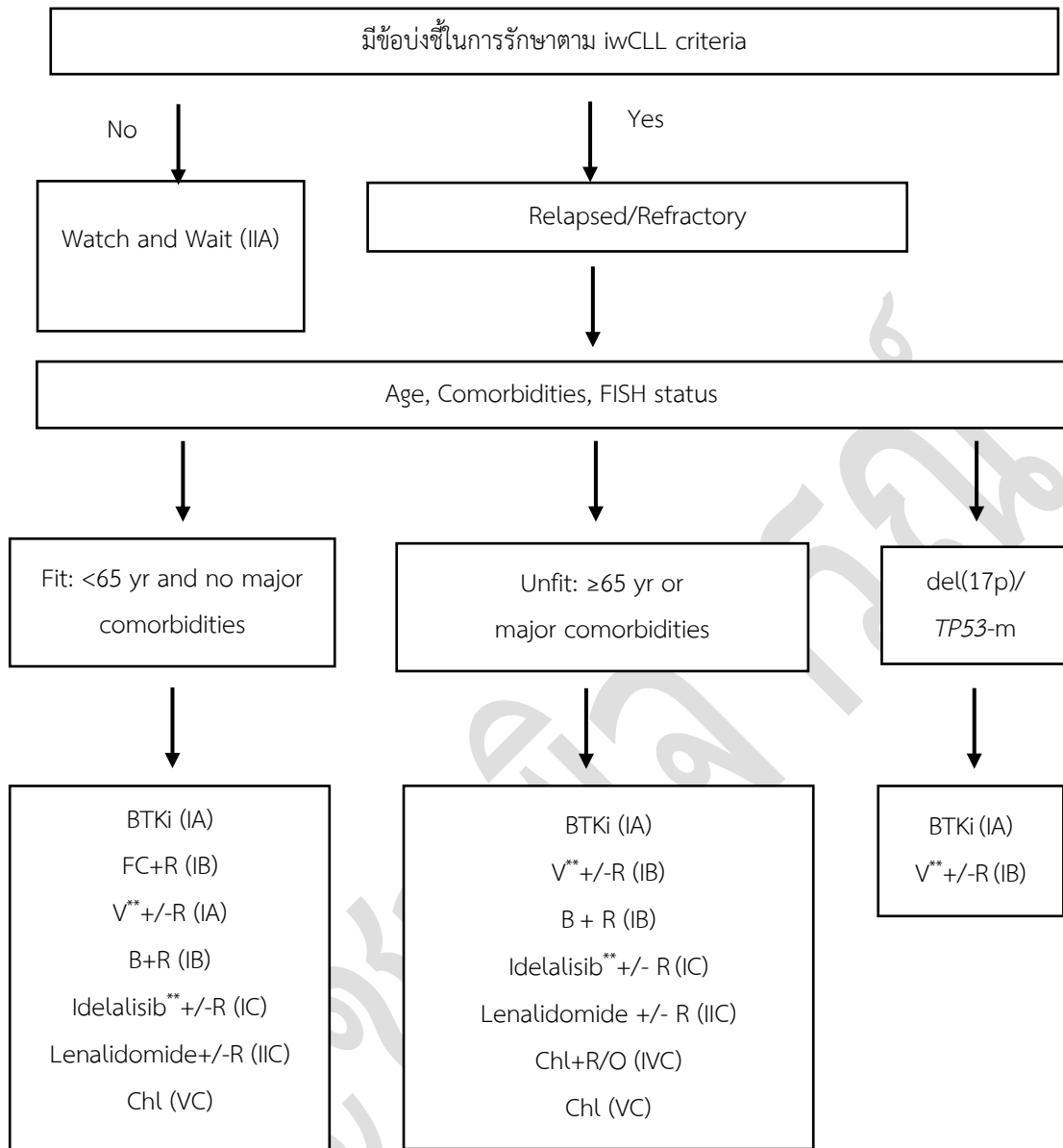
แผนภูมิที่ 1 แนวทางการรักษาผู้ป่วย CLL/SLL^a ที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่



หมายเหตุ พิจารณาให้ตามความเหมาะสมและความครอบคลุมของสิทธิ์การรักษา

^a ผู้ป่วย SLL/localized (Lugano stage I) ให้การรักษาโดยการทำให้ local RT (24-30 Gy) (IIA) ส่วนผู้ป่วย SLL, Lugano stage II-IV ให้พิจารณาการรักษาเช่นเดียวกับผู้ป่วย CLL (IA)

แผนภูมิที่ 2 แนวทางการรักษาผู้ป่วย CLL/SLL ที่ดื้อยาหรือโรคกลับเป็นซ้ำ^a



^a สามารถเลือกใช้ยาสูตรเดิมได้ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีโรคกลับเป็นซ้ำหลังจากการรักษาครั้งแรกเป็นเวลา 3 ปีขึ้นไป โดยพิจารณาตามความเหมาะสมและความครอบคลุมของสิทธิ์การรักษา

ตารางที่ 4 การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับสูตรยาต่างๆในผู้ป่วย CLL ที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่ที่ไม่มี del(17p)/TP53 mutation¹⁵⁻²⁶

Trial	Regimen	No. of Patients	Patient Characteristics	Median Follow-up	ORR	PFS	OS
ELEVATE – TN ¹⁵	Acalabrutinib	179	≥65 years or <65 years with comorbidities (CIRS >6; CrCl <70 mL/min)	28 months	86% (1% CR)	Median: Not reached (2-year: 87%)	Median: Not reached (2-year: 95%)
	Acalabrutinib + obinutuzumab	179			94% (13% CR)	Median: Not reached (2-year: 93%)	Median: Not reached (2-year: 95%)
	Chlorambucil + obinutuzumab	177			79% (5% CR)	Median: 23 months (2-year: 47%)	Median: Not reached (2-year: 92%)
RESONATE - 2 ¹⁶	Ibrutinib	136	≥65 years	5 years	92%	Median: Not reached (5-year: 70%)	Median: Not reached (5-year: 83%)
	Chlorambucil	133			37%	Median: 15 months (5-year: 12%)	Median: Not reached (5-year: 68%)
Alliance North American Intergroup Study (A041202) ¹⁷	Ibrutinib	182	≥65 years	38 months	93%	2-year: 87%	2-year: 90%
	Ibrutinib + rituximab	182			94%	2-year: 88%	2-year: 94%
	Bendamustine + rituximab	183			81%	2-year: 74%	2-year: 95%
CLL 14 study ^{18,19}	Venetoclax + obinutuzumab	216	≥65 years with comorbidities (CIRS >6; CrCl <70 mL/min)	40 months	85% (50% CR)	Median: Not reached 3-year: 82%	Median: Not reached 2-year: 92%
	Chlorambucil + obinutuzumab	216			71% (23% CR)	Median: 36 months 3-year: 50%	Median: Not reached 2-year : 93%
E1912 study ²⁰	Ibrutinib + rituximab	354	≥70 years	34 months	96% (17% CR)	3-year: 89%	3-year: 99%
	FCR	175			81% (30% CR)	3-year: 73%	3-year: 92%
iLLUMINATE study ²¹	Ibrutinib + obinutuzumab	113	≥65 years or <65 years with comorbidities (CIRS >6; CrCl <70 mL/min)	31 months	88%	Median: Not reached (30-month: 79%)	Median: Not reached (30-month: 86%)
	Chlorambucil + obinutuzumab	116			73%	Median: 19 months (30-month: 31%)	Median: Not reached (30-month: 85%)
CLL8 study ²²	FCR	408	Median age 61 years with no Comorbidities (median CIRS 6 and CrCl ≥70 mL/min)	6 years	90% (44% CR)	Median: 57 months	Median: Not reached
	FC	409			80% (22% CR)	Median: 33 months	Median: 86 months

CLL10 study ^{23,24}	FCR	196	Median age 61-62 years with no Comorbidities (median CIRS 6 and CrCl \geq 70 mL/min)	58 months	95%	Median: 58 months	Median: Not reached (5-year: 80%)
	Bendamustine + rituximab	171			96%	Median : 42 months	Median: Not reached (5-year: 81%)
CLL11 study ²⁵	Chlorambucil + obinutuzumab	238	Median age 73 years with Comorbidities (median CIRS 8 and CrCl 62 mL/min)		77% (22% CR)	27 months	
	Chlorambucil + rituximab	233			65% (7% CR)	16 months	
	Chlorambucil	118			31% PR	11 months	

ตารางที่ 5 การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับสูตรยาต่างๆในผู้ป่วย CLL ที่ดื้อยาหรือโรคกลับเป็นซ้ำที่ไม่มี del(17p)/TP53 mutation²⁶⁻³⁴

Trial	Regimen	No. of Patients	Patient Characteristics	Median Follow-up	ORR	PFS	OS
ASCEND trial ²⁶	Acalabrutinib	155	Median age 67-68 years with ECOG PS of \leq 2 and adequate hematologic , hepatic , and renal function	16 months	81%	Median: Not reached (1-year: 88%)	N/A
	Idelalisib + rituximab	119			75%	Median: 16 months (1-year: 68%)	N/A
	Bendamustine + rituximab	36				Median: 17 months (1-year: 69%)	N/A
RESONATE ²⁷	Ibrutinib	195	Median age 67 years	65 months	91% (11% CR)	Median: 44 months	Median: 68 months
	Ofatumumab	196			Median: 8 months	Median: 65 months	
MURANO ^{28,29}	Venetoclax + rituximab	194	\geq 18 years ; ECOG PS 0-1 ; relapsed/refractory disease requiring therapy and adequate bone marrow , liver , and kidney function.	4 years	92%	4-year: 57%	4-year: 85%
	Bendamustine + rituximab	195			72%	4-year: 5%	4-year: 67%
Phase II trial: CLL progressing on ibrutinib ³⁰	Venetoclax	91	ECOG PS of \leq 2 and adequate bone marrow function and CrCl \geq 50 mL/min	14 months	65% (9% CR)	Median: 25 months (1-year: 75%)	1-year: 91%
Phase II trial: Relapsed or refractory CLL after idelalisib ³¹	Venetoclax	36	ECOG PS of \leq 2 and adequate bone marrow function and CrCl \geq 50 mL/min	14 months	67% (8% CR)	1-year: 79%	1-year: 94%

Phase III trial ³²	Idelalisib + rituximab	110	CIRS>6, renal insufficiency, and/or poor bone marrow reserve that precluded use of chemoimmunotherapy	18 months	84%	Median: 19 months	Median: 41 months (2-year: 70%)
	Placebo + rituximab	110			16%	Median: 6.5 months	Median: 35 months (2-year: 52%)
	Ofatumumab	159			45%	Median: 10 months (1-year: 39%)	
HELIOS trial ³³	Bendamustine + rituximab + ibrutinib	289	≥18 years ; ECOG PS 0-1; measurable lymph node disease (> 1.5 cm) and adequate liver and kidney function.	35 months	87% (38% CR)	Median: Not reached (3-year: 68%)	3-year: 82%
	Placebo + bendamustine + rituximab	289			66% (8% CR)	Median: 14 months (1-year: 14%)	3-year: 73%
Phase II trial ³⁴	Bendamustine + rituximab + idelalisib	207	Measurable lymphadenopathy; disease progression within <36 months since last prior therapy; KPS score ≥60; adequate bone marrow, liver, and kidney function.	14 months	70%	Median: 21 months	Median: Not reached
	Placebo + bendamustine + rituximab	209			45%	Median: 11 months	Median: 32 months

ตารางที่ 6 ขนาดและสูตรยาที่สำคัญที่ใช้รักษาผู้ป่วยโรค CLL/SLL

สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Days	Cycles
Ibrutinib	q 28 days	Ibrutinib	420 mg PO, OD	28	until progression
FC	q 28 days	Fludarabine	25 mg/m ² IV, Day 1-3	3	6
		Cyclophosphamide	250 mg/m ² IV, Day 1-3	3	6
FC+R	q 28 days	Rituximab	375 mg/m ² /d IV, Day 1	1 (1 st cycle)	1
		Rituximab	500 mg/m ² /d IV, Day 1	1 (cycle 2 nd -6 th)	5
		Fludarabine	25 mg/m ² IV, Day 1-3	3	6
		Cyclophosphamide	250 mg/m ² IV, Day 1-3	3	6
Chlorambucil	q 28 days	Chlorambucil	0.5 mg/kg/d PO, Day 1, 15	2	6-12
Chlorambucil+R	q 28 days	Rituximab	375 mg/m ² /d IV, Day 1	1 (1 st cycle)	1
		Rituximab	500 mg/m ² /d IV, Day 1	1 (cycle 2 nd -6 th)	5

		Chlorambucil	0.5 mg/kg/d PO, Day 1, 15	2	6
Chlorambucil+O	q 28 days	Obinutuzumab	1,000 mg IV on Day 1, 8, 15 of first cycle	3	1
		Obinutuzumab	1,000 mg IV on Day 1 of subsequent cycles	1	5
		Chlorambucil	0.5 mg/kg/d PO, Day 1, 15	2	6
Bendamustine	q 28 days	Bendamustine	70-90 mg/m ² /d IV, Day 1-2	2	6
Bendamustine+R	q 28 days	Rituximab	375 mg/m ² /d IV, Day 1	1 (1 st cycle)	1
		Rituximab	500 mg/m ² /d IV, Day 1	1 (cycle 2 nd -6 th)	5
		Bendamustine	70-90 mg/m ² /d IV, Day 1-2	2	6
Bendamustine+O	q 28 days	Obinutuzumab	1,000 mg IV on Day 1, 8, 15 of first cycle	3	1
		Obinutuzumab	1,000 mg IV on Day 1 of subsequent cycles	1	5
		Bendamustine	70-90 mg/m ² /d IV, Day 1-2	2	6
Venetoclax	q 28 days	Venetoclax	400 mg PO, OD [start with 5-week dose ramp-up [#]]	28	until progression
Venetoclax+R	q 28 days	Rituximab	375 mg/m ² /d IV, Day 1	1 (1 st cycle)	1
		Rituximab	500 mg/m ² /d IV, Day 1	1 (cycle 2 nd -6 th)	5
		Venetoclax	400 mg PO, OD [start with 5-week dose ramp-up [#]]	28	12-24
Venetoclax+O	q 28 days	Obinutuzumab	1,000 mg IV on Day 1, 8, 15 of first cycle	3	1
		Obinutuzumab	1,000 mg IV on Day 1 of subsequent cycles	1	5
		Venetoclax	400 mg PO, OD [start with 5-week dose ramp-up [#]]	28	12

[#]Close tumor lysis syndrome monitoring. Venetoclax initiated on day 22 of cycle 1 [28-day cycles], with a 5-week dose ramp-up [20 mg, 50 mg, 100 mg, and 200 mg, then 400 mg daily for 1 week], thereafter continuing at 400 mg daily until completion of cycle 12.

เอกสารอ้างอิง

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al; iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131:2745-60.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127:2375-90.
3. Xochelli A, Kalpadakis C, Gardiner A, et al. Clonal B-cell lymphocytosis exhibiting immunophenotypic features consistent with a marginal-zone origin: is this a distinct entity. *Blood*. 2014;123:1199-206.
4. Brusca A, Monti S, Arcaini L, et al. Molecular lesions of signalling pathway genes in clonal B-cell lymphocytosis with marginal zone features. *Br J Haematol*. 2014;167:718-20.
5. Rai JL, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46:219-34.
6. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48:198-206.
7. Rai KR, Jain P. Chronic lymphocytic leukemia (CLL)-Then and now. *Am J Hematol*. 2016;91:330-40.
8. Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:169-76.
9. Morrison WH, Hoppe RT, Weiss LM, Picozzi VJ Jr, Horning SJ. Small lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol*. 1989;7:598-606.
10. 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;31:584-91.
11. Chavez JC, Piri-Villaespesa M, Dalia S, et al. Results of a phase II study of lenalidomide and rituximab for refractory/relapsed chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res*. 2016;47:78-83.
12. Bühler A, Wendtner CM, Kipps TJ, et al. Lenalidomide treatment and prognostic markers in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: data from the prospective, multicenter phase-II CLL-009 trial. *Blood Cancer J*. 2016;6:e404.
13. 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. *Lancet Oncol*. 2016;17:1409-18.
14. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378:1107-20.

15. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395:1278-91.
16. 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;34:787-98.
17. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379:2517-28.
18. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:1188-200.
19. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2019;380(23):2225-36.
20. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2019;381:432-43.
21. 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 [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2019 Jan;20(1):e10]. *Lancet Oncol*. 2019;20:43-56.
22. 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*. 2016;127:208-15.
23. Eichhorst B, Fink AM, 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. *Lancet Oncol*. 2016;17:928-42.
24. Kutsch N, Bahlo J, Robrecht S, et al. Long Term Follow-up Data and Health-Related Quality of Life in Frontline Therapy of Fit Patients Treated With FCR Versus BR (CLL10 Trial of the GCLLSG). *Hemasphere*. 2020;4:e336.
25. Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia*. 2015;29:1602-4.
26. Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2020;38:2849-61.

27. 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;94:1353-63.
28. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2019;37:269-77.
29. Kater AP, Wu JQ, Kipps T, et al. Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2020;38:4042-54.
30. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:65-75.
31. Coutre S, Choi M, Furman RR, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. *Blood.* 2018;131:1704-11.
32. Sharman JP, Coutre SE, Furman RR, et al. Final Results of a Randomized, Phase III Study of Rituximab With or Without Idelalisib Followed by Open-Label Idelalisib in Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2019;37:1391-1402.
33. Fraser G, Cramer P, Demirkan F, et al. Updated results from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib, bendamustine, and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leukemia.* 2019;33:969-80.
34. Zelenetz AD, Barrientos JC, Brown JR, et al. Idelalisib or placebo in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: interim results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:297-311.