

文稿



幻灯片 1. 欢迎与介绍

Lizette Figueroa-Rivera:

大家好。我谨代表白血病与淋巴瘤协会 (Leukemia & Lymphoma Society, LLS), 热烈欢迎大家的参与。

我们有来自美国和其他国家的 985 多个参与者, 包括阿根廷、加拿大、德国和墨西哥。

特别感谢 Danielle M. Brander 博士今天抽出宝贵时间, 与我们分享专业知识。

首先, 有请 LLS 的研究执行总监 Larry Saltzman 博士讲话。Saltzman 博士, 请讲话。

Larry Saltzman 博士:

谢谢您, Lizette。再次欢迎患者、照顾者和医疗卫生专业人员今天参加本课程。

LLS 的目的在于为血癌患者找到治愈方法并确保获得治疗。我们的愿景是让血癌在世界上消失。

60 多年来, LLS 一直在帮助开拓治疗的创新, 例如靶向疗法和免疫疗法, 这些疗法提高了许多血癌患者的生存率和生活质量。迄今为止, 我们已经在研究中投资 10 多亿美元, 促进了疗法的发展, 挽救了无数生命。LLS 在找到一种治愈方法之前, 将持续资助有前途的研究, 包括实验室研究和临床实践。

此外, 如本课程所示, 我们是免费提供血癌的信息、教育和支持的领先资源, 并且在美国有 56 个地区办事处在社区为患者提供服务。

LLS 也代表所有血癌患者的心声。我们倡导患者、幸存者及其家属, 帮助引导他们完成癌症治疗, 确保他们接受高品质的、可承担及协同的护理。

我们最近还发布了一个网站 *LLS Community*, 患者和照顾者可以在这里相互联系, 分享经验。此网站为 www.LLS.org/community (英文)。

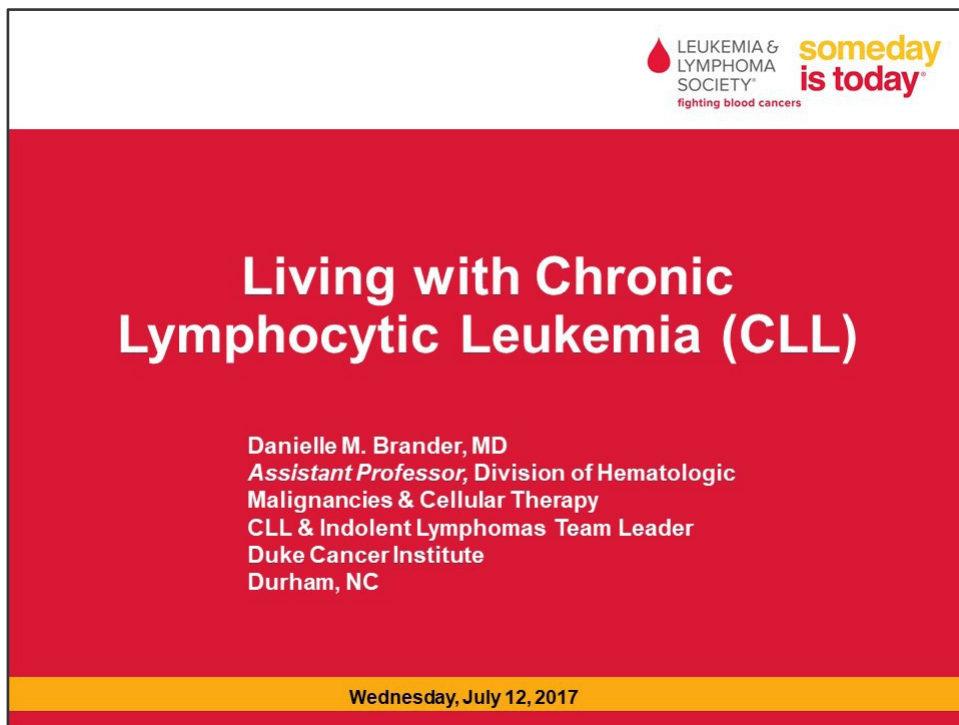
我自己也是一个患病 7 年多的慢性淋巴细胞白血病患者，我们很庆幸今天请到 **Danielle M. Brander** 博士为我们讲话，她是美国一流的慢性淋巴细胞白血病专家之一。感谢她对我们的使命的支持，以及她为关怀血癌患者所付出的努力。感谢她在讲话中透露的重要信息，这个讲话的标题是“罹患慢性淋巴细胞白血病”。

谢谢大家，现在我把课程交给 **Lizette**。

Lizette Figueroa-Rivera:

谢谢您，**Saltzman** 博士。

AbbVie、**Genentech**、**Biogen**、**Gilead**、**Pharmacyclics** 和 **Janssen** 对本课程提供了支持，同时 **Teva Pharmaceuticals** 为本课程提供了一项教育奖学金资助。



LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY®
fighting blood cancers

someday
is today®

Living with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)

Danielle M. Brander, MD
*Assistant Professor, Division of Hematologic
Malignancies & Cellular Therapy*
CLL & Indolent Lymphomas Team Leader
Duke Cancer Institute
Durham, NC

Wednesday, July 12, 2017

幻灯片 2. 罹患慢性淋巴细胞白血病 (CLL)

现在我很高兴向大家介绍 Danielle Brander 博士，她是 Duke Cancer Center 慢性淋巴细胞白血病和惰性淋巴瘤诊所的主任医师，兼位于 Durham, North Carolina 的杜克大学 Duke Cancer Institute 的医学教授。Brander 博士，现在我很荣幸将课程交给您。

Danielle Brander 博士:

感谢您的介绍，谢谢大家。如您所讲，LLS 对我的患者及我本人来说是一个很好的资源，今天我非常荣幸进行这次讲话。



Disclosures

Danielle M. Brander, MD, has affiliations with AbbVie, Genentech, Gilead, Pharmacyclics, and Teva Pharmaceuticals (*Consultant*).

Wednesday, July 12, 2017

幻灯片 3. 披露

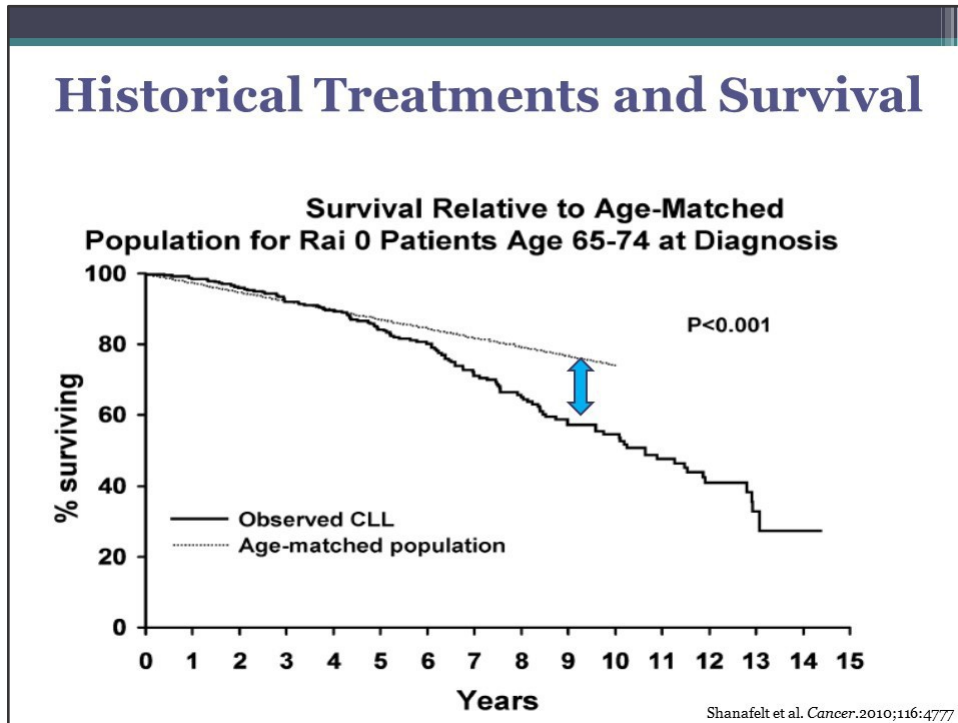
我的披露信息在下面这两张幻灯片上。

Disclosures (2)

- Content is presented and referenced to the best of our knowledge
- In order to teach to a broad audience, generalizations on CLL are made. However, CLL can vary greatly person to person, and the details of a patient's CLL are critically important in specific recommendations – I encourage discussion with your doctor if questions arise.
- Please do not copy or reproduce slides without written permission from the author(s).

幻灯片 4. 披露 (2)

另外，美国 150,000 多个慢性淋巴细胞白血病患者几乎每人的经历都与众不同。我希望尽量说明一下，就是我所讲的只是一个概括，可能不适用于每个人。因此，如有疑问，请患者务必和肿瘤科医生及医疗团队沟通，并让他们解答问题。我希望这些幻灯片能做个很好的总结，我会在每张幻灯片中提供参考文献，以供查询更多信息。尽管这是发表的数据，但我们要求您仅将这些幻灯片用于个人学习。

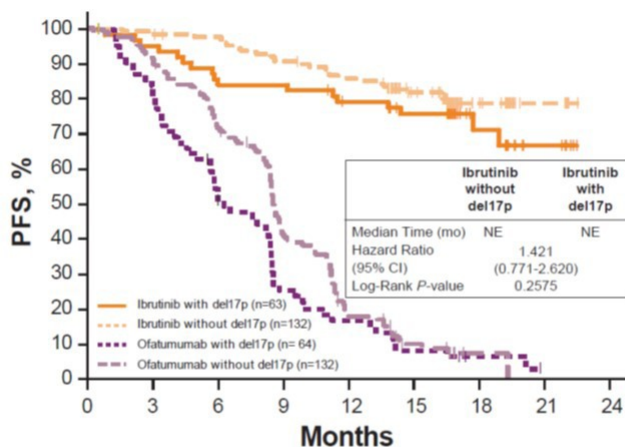


幻灯片 5. 历史治疗和存活

我从这里开始。再次感谢大家参加本课程并了解慢性淋巴细胞白血病的更多信息，我特别感谢 LLS 申办这项活动。LLS 是一个很好的支持资源，特别是对患者而言，我很庆幸一起为患者提供治疗。

我们从大家的动机开始讲起。我们希望拥有一个治愈方法，能够让所有慢性淋巴细胞白血病患者度过预期寿命，因此这种想法激励着我们大家去改善医疗和发展研究。请看这些 Tait Shanafelt 在许多年前所作的研究信息，我认为我们的动机是：关注慢性淋巴细胞白血病患者随时间进展的存活率，甚至早期慢性淋巴细胞白血病患者存活率。熟悉 Rai 分级系统的人知道，这是指 Rai 等级 0 患者。至少在数日之前，那时还没有新的疗法，即使早期慢性淋巴细胞白血病患者也无法达到他们的预期寿命。

In the Era of Novel Treatments:

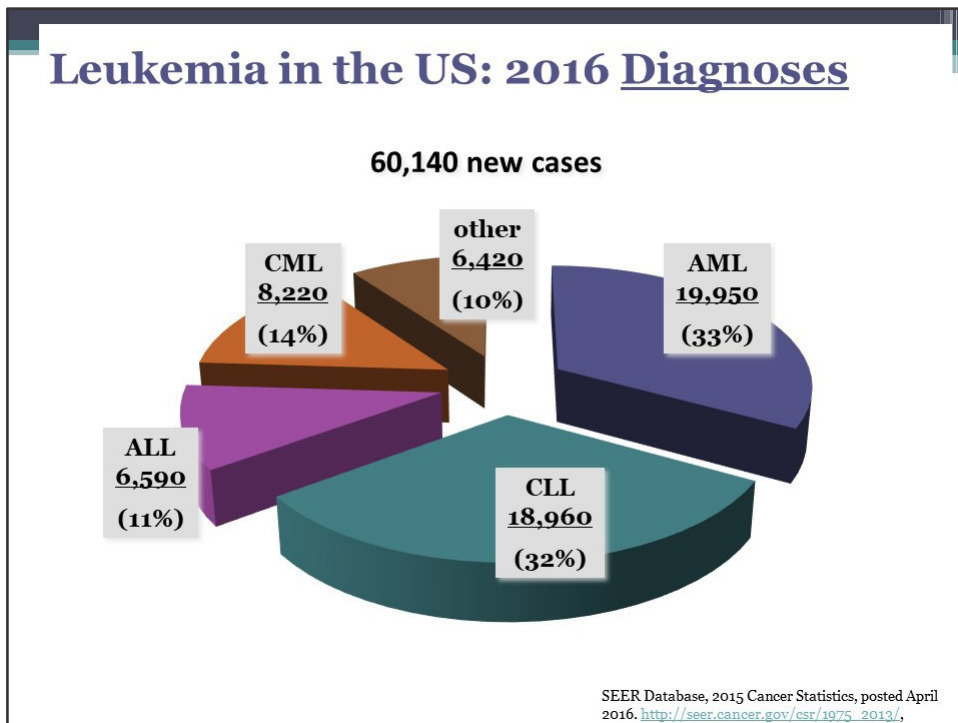


- Even with high risk del17p, patients treated with ibrutinib did well
- Other studies also support that traditional markers in CLL not as predictive in the modern era of treatment options with ibrutinib

Brown et al. Leukemia accepted article preview 8 June 2017; doi:10.1038/leu.2017.175
Kipps et al. Hematological Oncology. Volume 35, June 2017 Issue Supplement S2.

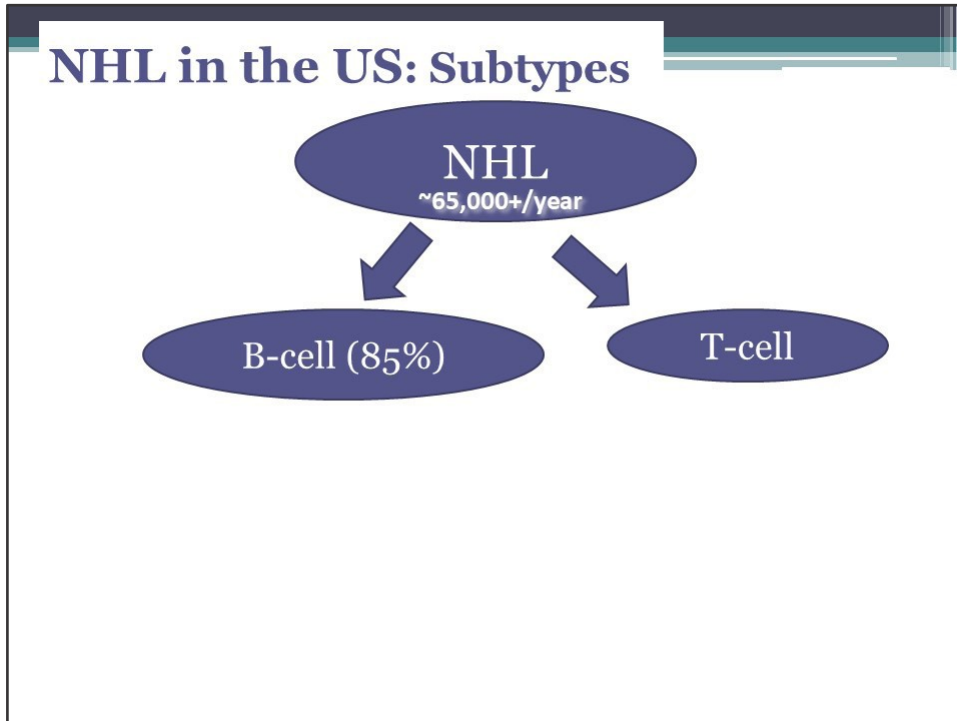
幻灯片 6. 在新疗法时代

很庆幸有了极大的进步，我们后面将详细讨论。开始讲这些是因为我不想让大家一开始就认为没有更好的未来。事实上，此研究数据是 Jenn Brown 及同事在数月前发表的，这些数据与在一项比较 ibrutinib 与 ofatumumab 的临床试验中接受治疗的患者相关。慢性淋巴细胞白血病细胞可出现的异常之一是 17p 缺失，我们将详加讨论。在过去，这是非常令人担忧的，因为此突变对标准的化疗或免疫疗法没有应答。此外，之所以我从这里开始讲起（作为我们讨论其他内容的背景），是因为这是我们希望治愈所有患者以及提高所有患者生活质量的动机。我认为强调已获得的进步也很重要，其中之一便是最高风险突变的患者现在也可像没有这类病情的患者一样实现治疗应答。



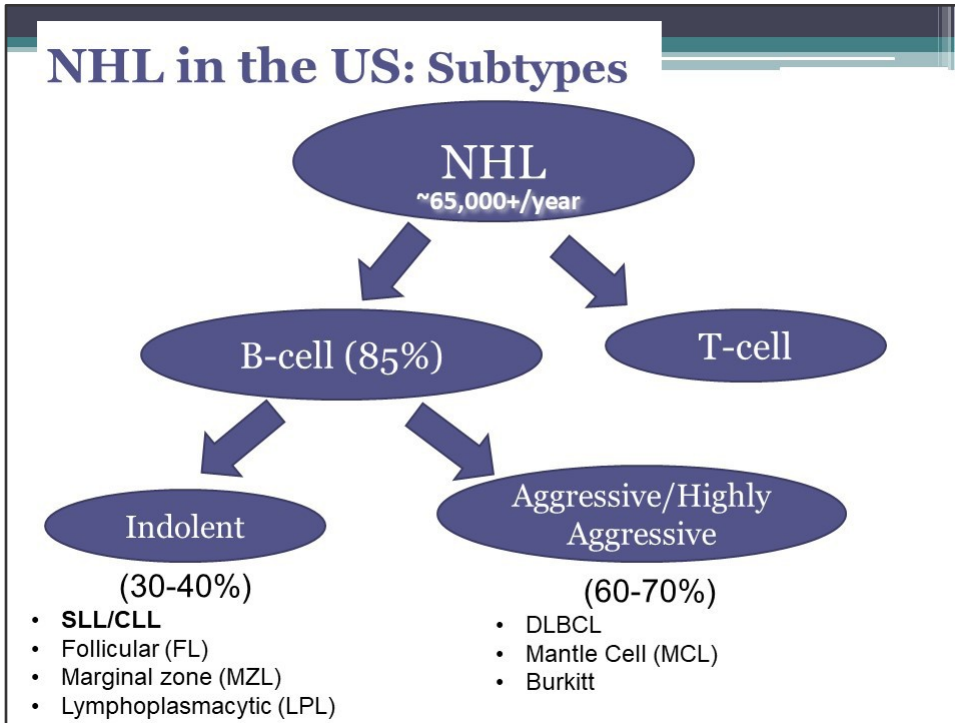
幻灯片 7. 美国的白血病情况：2016 年的诊断情况

那么，我们还是从最基本的内容开始讲起，可能对于刚开始上课的患者有用，有时谈到慢性淋巴细胞白血病这个词，会让人困惑。CLL 缩略语中，最后面的 L 当然表示白血病，但许多患者出现淋巴结肿大，并被分类为非霍奇金淋巴瘤，从而产生更多困惑。白血病仅是一个与血液中异常血癌细胞相关的术语，CLL 作为一种慢性白血病，它是最常见的白血病类型，至少在诊断方面它是。如您所见，它与急性白血病很接近。但由于慢性淋巴细胞白血病患者存活率的情况，它是美国最常见的白血病类型，每年约有 18,000 人被确诊。如我上面所述，在美国至少有 150,000 名慢性淋巴细胞白血病患者。



幻灯片 8. 美国的 NHL 情况: 亚型

慢性淋巴细胞白血病的另一种称呼方法——或小细胞淋巴细胞淋巴瘤 (SLL)，我在后面会详加解释——是一种非霍奇金淋巴瘤 (NHL)。它累及血液，它也累及淋巴结、骨髓和脾脏，就像淋巴瘤一样。慢性淋巴细胞白血病是一种淋巴瘤，称作 B 细胞淋巴瘤。我会避免讲太多科学和术语，我认为了解一些背景信息也很重要，因为这可让大家了解我们选择某些治疗的原因和某些并发症出现的原因。

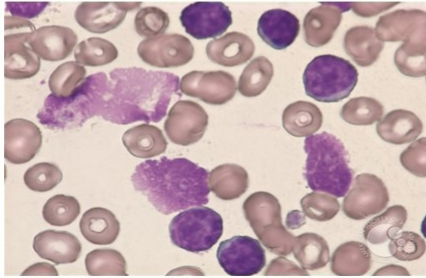


幻灯片 9. 美国的 NHL 情况: 亚型

在美国每年约有 65,000 例非霍奇金淋巴瘤，其中约 85% 是 B 细胞型。我们通常将 B 细胞淋巴瘤分类为侵袭性（或高侵袭性）或惰性，这只是告诉我们细胞的类型。很遗憾，它没有告诉我们，每个慢性淋巴细胞白血病患者将罹患一种进展很慢的疾病，或者说，当然没有告诉我们，这些患者永远不需要治疗。但它帮助我们了解不同的治疗选项，以及在预后方面所能预期的。约三分之一的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤是惰性，通常被分类为慢性淋巴细胞白血病（或小细胞淋巴细胞淋巴瘤）。

Chronic Lymphocytic Leukemia

- US Epidemiology:
 - Incidence: ~19,000/year
 - US Prevalence: ~130,000 cases
- Median age at diagnosis: 71 years
- Male to female ratio: 2 to 1
- Immunophenotype (CD5+ CD10- CD23+)
 - Differential (FISH)



Siegel et al. *CA Cancer J Clin.* 2015;65:5.
Masiak. *ASH Imagebank.* 2013. Image 19393.

幻灯片 10. 慢性淋巴细胞白血病

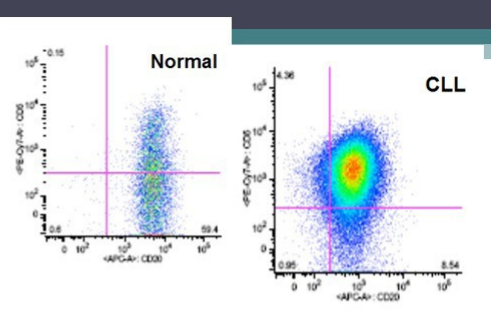
根据美国的最新数据，慢性淋巴细胞白血病患者的平均诊断年龄是 71 岁左右。但某些患者的诊断年龄早得多，部分原因是现在进行的常规血检，许多无症状患者因此被诊断。

男性比女性更常见，患病比例约为 2:1。“免疫表型”是一个概况性术语，是指我们寻找疾病细胞表面的某种模式，从而可以鉴别它与其他血液问题或其他类型的血癌。

CLL diagnosis: phenotype*

Blood
Lymph node Biopsy
Bone marrow bx (rarely)

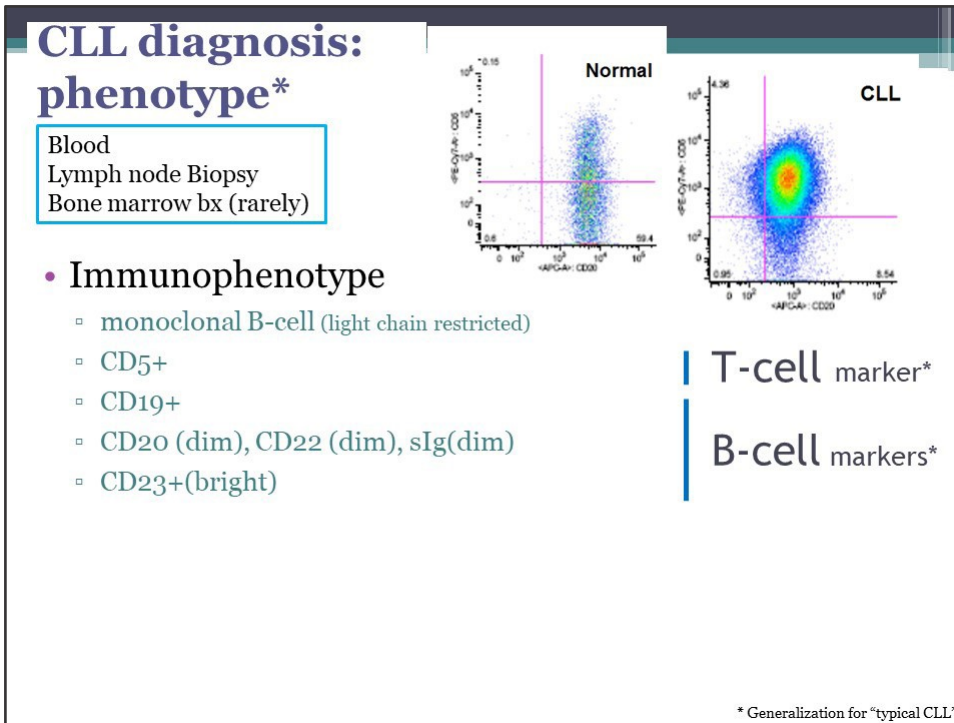
- Immunophenotype



* Generalization for "typical CLL"

幻灯片 11. CLL 诊断: 表型

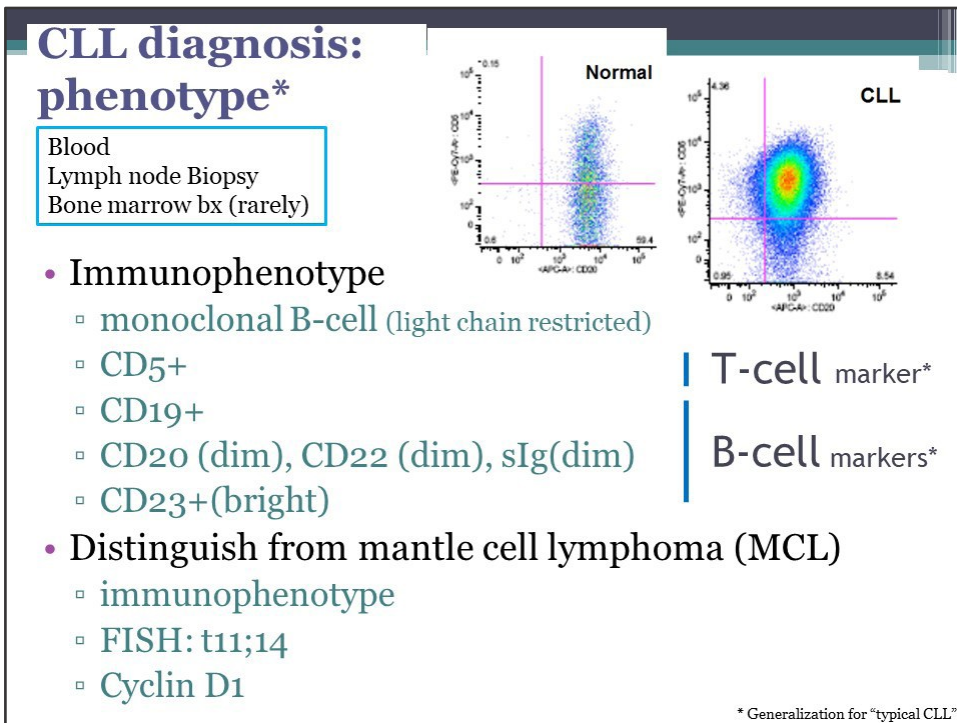
当患者被确诊此疾病时, 有时是从淋巴结或骨髓中确诊, 但常见于血液中。血检时, 关键是血液样本染色, 以便查找标志物, 它们好似细胞表面上的小旗子。如果有太多同样的细胞, 我们称之为单克隆。如果鉴定出某种模式, 就会有助于我们确定到底是哪类问题。



幻灯片 12. CLL 诊断: 表型

如我所述, 慢性淋巴细胞白血病患者通常根据血检进行诊断, 但它偶尔累及淋巴结。在许多病例中, 患者可能出现淋巴结肿大, 或有时偶然发现并通过活检而查出该病。


诊断不再要求骨髓活检。我想强调诊断这个词, 因为诊治您的肿瘤科医生可能需要骨髓活检, 以帮助确定您的任一血液计数偏低的原因。换言之, 它会对确定患者未来的治疗选项有帮助作用。但在实际诊断要求方面, 对于大多数患者来说, 可进行血液或淋巴结样本检查。



幻灯片 13. CLL 诊断: 表型

您在这张幻灯片右侧所看到的图片重点显示我所提到的检查，称作流式细胞术，其中病理医生检查是否有异常细胞群，然后查看存在哪些模式。如我所述，每个病例均有一点不同，但如果发现单克隆 B 细胞（一种淋巴细胞，它是一种白细胞），则会检查特异性模式。在慢性淋巴细胞白血病中，因为它是 B 细胞恶性肿瘤，您会看到 B 细胞标志物。但我们还会在大多数情况下看到称作 CD5 的标志物，这有助于鉴别疾病。但病理医生在诊断时或您的肿瘤科医生在随访商讨中通常会说他们需要进行额外的检查。这是因为即使是典型模式，并非所有慢性淋巴细胞白血病都遵循同一种典型模式。还有其他淋巴瘤（大多数是一种称作套细胞淋巴瘤的淋巴瘤），也称作 CD5 阳性。当您的肿瘤科医生进行额外的检查时，它有助于进一步鉴定疾病。

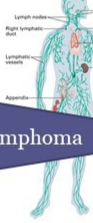
CLL vs. SLL vs. MBL




leukemia

CLL

- At least 5×10^9 monoclonal Bcells/L*
- May or may not be symptomatic



lymphoma



monoclonal + immunophenotype

SLL

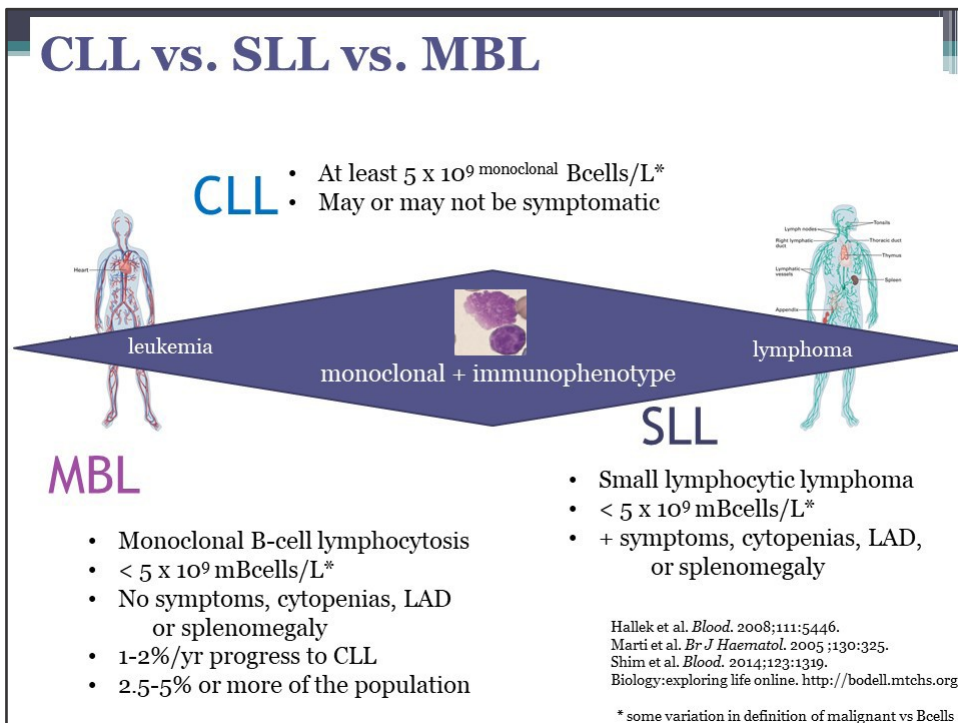
- Small lymphocytic lymphoma
- $< 5 \times 10^9$ mBcells/L*
- + symptoms, cytopenias, LAD, or splenomegaly

Hallek et al. *Blood*. 2008;111:5446.
 Marti et al. *Br J Haematol*. 2005;130:325.
 Shim et al. *Blood*. 2014;123:1319.
 Biology:exploring life online. <http://bodell.mtchs.org>

* some variation in definition of malignant vs Bcells

幻灯片 14. CLL、SLL 及 MBL 之间的对比

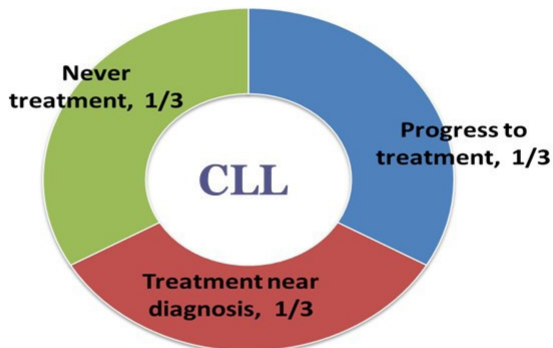
我还想澄清一点，当我们使用这些术语时（慢性淋巴细胞白血病或小细胞淋巴细胞淋巴瘤），其中一些是基于历史情况，即在过去，通常白细胞计数升高并拥有好似慢性淋巴细胞白血病细胞的患者被分类为慢性淋巴细胞白血病。但如果白细胞计数未升高而且癌细胞通常见于淋巴结，则称作小细胞淋巴细胞淋巴瘤。我们仍然使用这个术语，因为它有助于了解预后差异。但在大多数情况下（如此幻灯片所示），我将该疾病视作慢性淋巴细胞白血病或小细胞淋巴细胞淋巴瘤——一系列同类细胞。就像我们不完全了解为什么某些慢性淋巴细胞白血病患者拥有有利的预后而某些患者需要更快治疗，我认为我们也不完全了解为什么某些患者在白血病谱的一端（没有淋巴结肿大，但却累及骨髓和血液），而某些患者在另一端，我们称之为小细胞淋巴细胞淋巴瘤（即淋巴结肿大或出现症状，但可能白细胞计数并未升高）。



幻灯片 15. CLL、SLL 及 MBL 之间的对比

这是另一个我要提的类别，因为我认为它在我讨论的免疫表型方面也会出现——换言之，是检测病灶细胞标志物的检查，该检查极其敏感。某些患者没有任何淋巴结肿大，没有任何异常血细胞计数证据，没有任何症状，而且白细胞计数可能正常，但在某个时间点他们的淋巴细胞计数稍微高于正常情况。如果用血液样本进行流式细胞术检查，则有时可检测到这类相同的细胞，而且结果会显示这是一种异常细胞，并反映是一个慢性淋巴细胞白血病表型。但如我所讲，如果所有这些数值实际上都在正常限值以内，则我认为这有助于了解称作单克隆 B 细胞淋巴细胞增多的病症。此病症并非不常见；在美国多达 5% 或以上的患者有此病症。此外，因为在血液检测到该细胞，它不一定是慢性淋巴细胞白血病或小细胞淋巴细胞淋巴瘤。这有助于患者了解期望结果。

CLL: Dynamic Monitoring vs Treatment

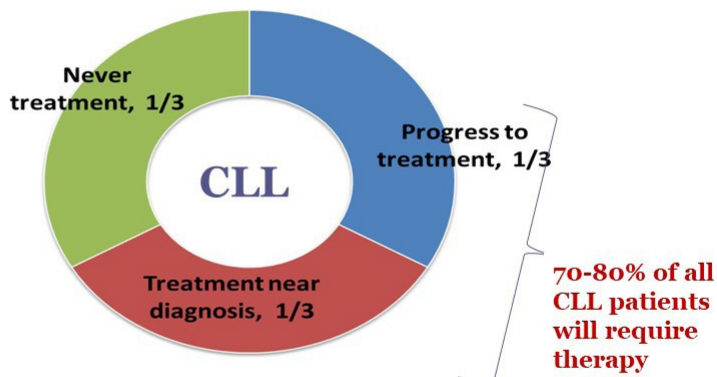


- Rationale against treatment on diagnosis for asymptomatic patients

幻灯片 16. CLL: 动态监测与治疗的对比

我讲过，而且您以后会听到重复性主题：照顾慢性淋巴细胞白血病患者的乐事之一是尝试帮助他们了解这些疾病差异，以及使其获得特定病例的最佳护理。慢性淋巴细胞白血病患者的差异很大，而且即使我诊治的大多数患者都罹患慢性淋巴细胞白血病或小细胞淋巴细胞淋巴瘤，但我可以告诉您几乎每个人的情况都不同。区别的主要方式之一是，如果我在诊断后首次见到一个患者，我的部分工作（我觉得部分是良好护理）不仅是告诉他们我在此特定时间的建议，还有未来的预期。当我说患者在预后方面差异很大时，一方面是指他们需要或不需治疗。约 25-30% 的慢性淋巴细胞白血病患者永远不需要治疗，只需随访观察。这与直觉感受相差很大：即使您感觉良好，如果您被诊断为白血病或淋巴瘤，我认为对我们所有人来说都想治一治。但因为并非所有患者都需要治疗（我们稍后会详加讨论，因为有其他原理），只需了解决定何时开始治疗非常重要。

CLL: Dynamic Monitoring vs Treatment



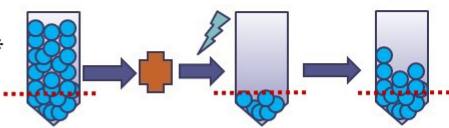
- Rationale against treatment on diagnosis for asymptomatic patients

幻灯片 17. CLL: 动态监测与治疗

约 25-30% 的患者不需要治疗，即约 70-80% 的患者最终将需要治疗。其中许多患者疾病进展缓慢，将在数年后治疗。这样说可能过于简单，但我要向我的患者解释，当我们说到不需要治疗时，不是指他们不需要接受任何治疗。他们仍然需要接受监测，并在每次访视时我们尝试评估可提供的治疗的风险以及潜在的效益。虽然慢性淋巴细胞白血病是可治疗的，但是这种疾病是无法治愈的。还有一些其他原因我希望患者可以感到有能力治好疾病，尽管我确实了解他们担忧未接受治疗。不仅是您无需治疗，而实际上在特定时间不开始治疗背后有一个原理。

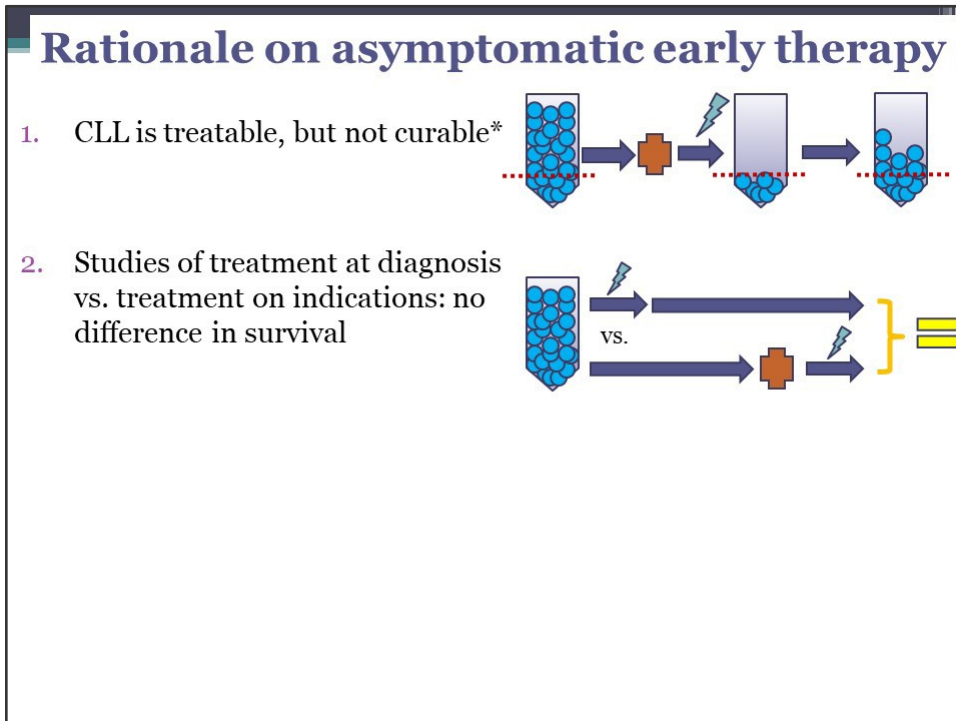
Rationale on asymptomatic early therapy

1. CLL is treatable, but not curable*



幻灯片 18. 无症状早期治疗的原理

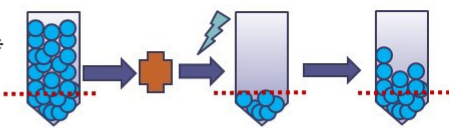
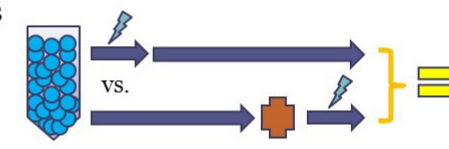
不治疗患者方面的因素之一——在多张幻灯片中，我将讨论我们评估以提出建议的因素，并详细讨论治疗。但仔细评估该决定很重要的原因之一是，虽然慢性淋巴细胞白血病是可治疗的，但不可治愈。这张幻灯片上的图片显示（关于骨髓或淋巴结中的疾病细胞），如果患者接受监测，并在某个时间点符合治疗适应证，则疾病细胞数可通过治疗减少；其甚至可达到一个红线以下的水平，可以检测到该水平。在这次讲话结束时，我们将讨论我们如何在治疗之后测量和检出慢性淋巴细胞白血病细胞。许多患者的典型预期情况是这样的，接受大量治疗——除干细胞移植以外，我们始终在治疗之后监测疾病细胞水平是否再次缓慢回升。该疾病是可治疗的，但我们可能无法消灭大多数患者的每个疾病细胞，而疾病细胞水平最终会再次上升。



幻灯片 19. 无症状早期治疗的原理

我们评估治疗无症状患者的第二个原因——除非他们符合治疗适应证——是在 20 世纪 90 年代至 21 世纪早期，进行了一系列临床试验，以及荟萃分析（也称元分析），即综合多个临床试验的数据，以评估更多患者。这些研究的目的在于评估在邻近诊断时对比等到患者出现某些适应证时接受治疗的患者结果，以确定哪种方法拥有最佳长期结果。这张幻灯片上的图片有点简单，但我认为研究表明——使用苯丁酸氮芥和 FCR（氟达拉滨、环磷酰胺和利妥昔单抗）——即使接受加强化疗和化学免疫治疗，在出现症状或符合治疗适应证之后开始治疗的患者（在幻灯片上以橙色加号表示），比在诊断时接受治疗然后进行监测的患者（以小闪电表示）受更小的毒性影响。

Rationale on asymptomatic early therapy

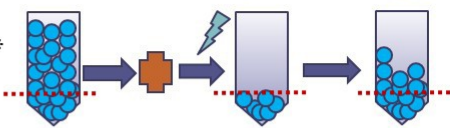
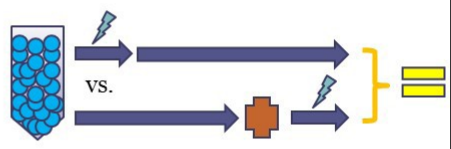
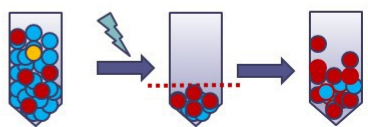
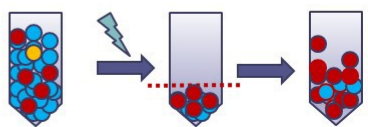
1. CLL is treatable, but not curable*

2. Studies of treatment at diagnosis vs. treatment on indications: no difference in survival

3. Not all patients will require treatment and all treatments have some side effects

幻灯片 20. 无症状早期治疗的原理

在继续之前我要讲的另一点是：所有治疗都要权衡风险和效益。由于不断出现新的疗法——以及我们了解更多疾病的机理，或者某些疾病细胞更具侵袭性的原因——评估可能会根据患者的分子风险情况有所不同，而且其中某些新药物对患者更安全。例如，目前有数百患者入选评估 **ibrutinib** 治疗高风险慢性淋巴细胞白血病的试验，其中一项我们称作早期干预研究。在世界范围内还有其他团体也在研究治疗时间这个问题，现在我们有新的疗法可用。

如我在上一张幻灯片中所述，约 **20%** 患者永远不会接受治疗。因此我们不立即给予治疗也需要讨论哪些患者永远不需要接受治疗。这也很重要，因为最安全的治疗也并非没有风险。

Rationale on asymptomatic early therapy

1. CLL is treatable, but not curable*

2. Studies of treatment at diagnosis vs. treatment on indications: no difference in survival

3. Not all patients will require treatment and all treatments have some side effects

4. After treatment, the CLL can come back with more aggressive cells ("clonal evolution")


幻灯片 21. 无症状早期治疗的原理

最后一点是：当我们讨论这种疾病时，好像每个慢性淋巴细胞白血病细胞都完全相同，但我们知道情况不是这样。根据这种模式，我们有时在一个患者体内可以发现疾病细胞有很小或很大的差异。当治疗疾病时，往往较弱（或侵袭性更低）的细胞首先被杀死，然后重生的细胞侵袭性更高。我强调这一点的另一个原因是因为我们非常严肃对待治疗适应证。

Treatment indications: Risks vs. Benefits

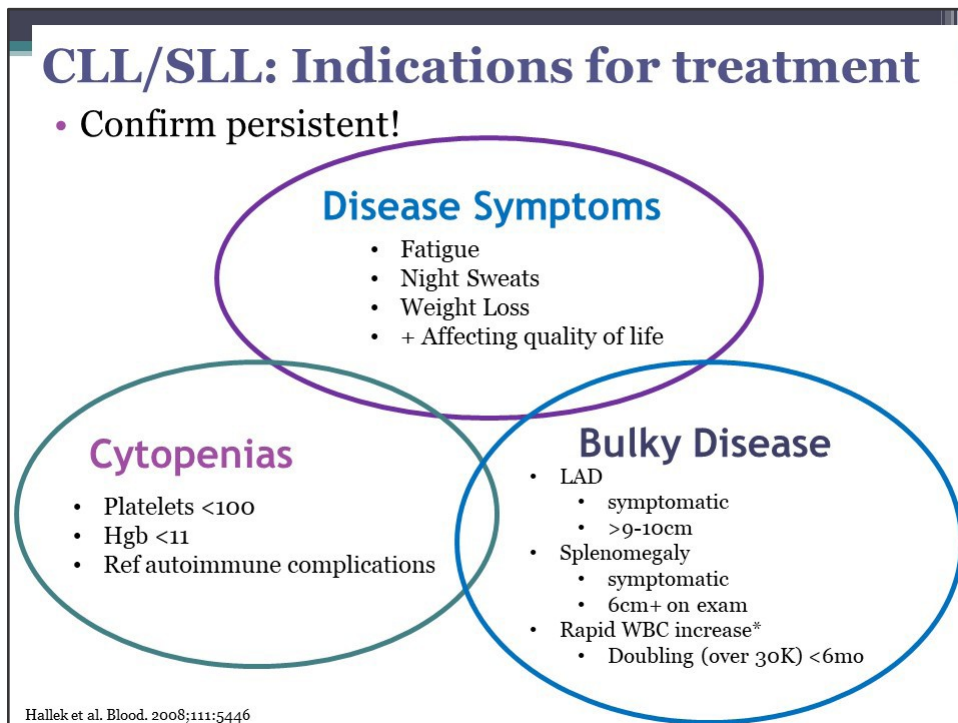


Amazon.com.uk

幻灯片 22. 治疗适应证: 风险与效益

如果您符合在那个时间点的治疗适应证, 这不应该被解释为害怕什么。如我前面所讲, 所有治疗都要权衡风险和效益。许多研究表明, 当患者接近治疗适应证时, 那么我提到的所有风险——关于治疗太早——此时都有利于此时间点开始治疗的效益。

现在我们讨论了疾病的这些背景信息, 以及为什么不在诊断时治疗, 然后问题自然是: 监测的目的是什么, 以及检查目标是什么? 当患者就诊时, 他们的医生评估哪些方面, 来确定他们是否需要治疗, 或者是否到了开始治疗的时间?



幻灯片 23. CLL/SLL: 治疗适应症

虽然有许多不同的适应症，但 **International Workshop on CLL (iwCLL)** 这一国际专家团体对此信息进行了全面的总结。我不会详述其内容，但通常可将其分为三个主要类别或原因。患者不需要了解全部类别，只需了解其中一个即可。重要的是，这个问题总是存在，而且与感染、手术或其他反应情况无关，这个问题就是疾病突然发作，然后恢复正常。

第一类是疾病相关的症状，或者我们通常称为 **B 症状** 的病症：疲劳、盗汗或体重减轻。问题不仅是患者出现这些症状，还包括他们的生活质量因此而被改变。同样，我们要权衡开始治疗的风险和效益。

第二类是大肿块，即有症状的淋巴结，并导致问题，或者变得很大，并担忧不给予治疗而会出现问题。类似于脾脏，脾脏的大小和症状都是因素。白细胞计数快速翻倍特别重要，以确定此情况未出现在感染或其他反应期间。虽然白细胞计数值在高于 **400** 之前对慢性淋巴细胞白血病无害，但快速翻倍有时可显示病情出现变化。

第三类是血细胞减少。我有时会在诊所中说，除非存在血细胞计数偏低的特异性问题，我们不进行骨髓活检，其原因是我根据慢性淋巴细胞白血病的性质，非常期望每个患者的病灶都在骨髓。这样，我们不需要确定是否在那里，我们都知道它肯定在那里。但对于某些患者，病情很轻，打个比方，好像花园里的杂草。您希望花园里没有杂草，但我们可以接受杂草的存在，只要不影响花园的其他植物就行。同样，可接受疾病细胞的存在，如果它们不影响其他身体细胞，在这种情况下，是指不影响您的红细胞和血小板或称血红蛋白或血小板计数。但如果这些数值太低，或者出现难治性自身免疫性细胞减少症，则这会同（或任一持续性问题）成为建议开始治疗的原因。

CLL/SLL: Indications for treatment

- Confirm persistent!

No magic WBC threshold in the iwCLL indications!!

Disease symptoms

Cytopenia

Disease

of life

- Platelets <
- Hgb <11
- Ref aut

...K) <6mo

幻灯片 24. CLL/SLL: 治疗适应证

所以，当您的朋友、家人或同事可能罹患不同类型的白血病且由于白细胞计数需要开始治疗时，情况完全不同，因为其他白血病细胞很大，紧贴血管并进入组织。慢性淋巴细胞白血病不符合此情况，因此无特异性白细胞计数显示患者需要治疗。

Traditional Prognostics: Staging Systems

Rai	Findings	Survival (mo)
0	Lymphocytosis only	Low risk (Rai 0): > 10 years
I	Lymphocytosis + lymphadenopathy	95
II	Lymphocytosis + > spleen and/or liver	72
III	Lymphocytosis + anemia (Hgb < 11 g/dL)	60
IV	Lymphocytosis + platelets < 100	30

Binet	Findings	Survival (mo)
A	Hgb ≥ 10, Plts ≥ 100, < 3 involved areas*	> 120
B	Hgb ≥ 10, Plts ≥ 100, ≥ 3 involved areas*	84
C	Hgb < 10, or Plts < 100	24

*Involved areas include cervical, axillary, or inguinal nodes, spleen, or liver.

Rai et al. *Blood*. 1975;46:219.
Binet et al. *Cancer*. 1981;48:198.

幻灯片 25. 传统的预后情况: 分期系统

目前为止, 我们讨论了不治疗的原因, 除非有症状, 以及检查的目标, 以确定何时开始治疗。然后下一个问题自然是: 如果不是所有患者都需要治疗, 那么这些患者有哪些预期? 幸运的是, 不到三分之一的患者在诊断时需要治疗。对于其他三分之二患者, 了解关于他们是否可能在未来几年需要治疗方面的期望, 这样的信息是很有帮助的 (基于预后或预测或生物标志物信息——您可能听说过多种不同的术语)。

我要强调的另一个关键点是, 这些疾病标志物以前通常用于建议患者的期望, 现在新的疗法用作初始治疗, 其中许多标志物还有助于我们作出治疗决策。这不再仅是和患者分享的信息, 还有助于我们的治疗选择。

Traditional Prognostics: Staging Systems

Rai	Findings	Survival (mo)
0	Lymphocytosis only	Low risk (Rai 0): > 10 years
I	Lymphocytosis + 1	95
II	Lymphocytosis + 2	Intermediate - 7 years
III	Lymphocytosis + 3	High - 72
IV	Lymphocytosis + 4	30

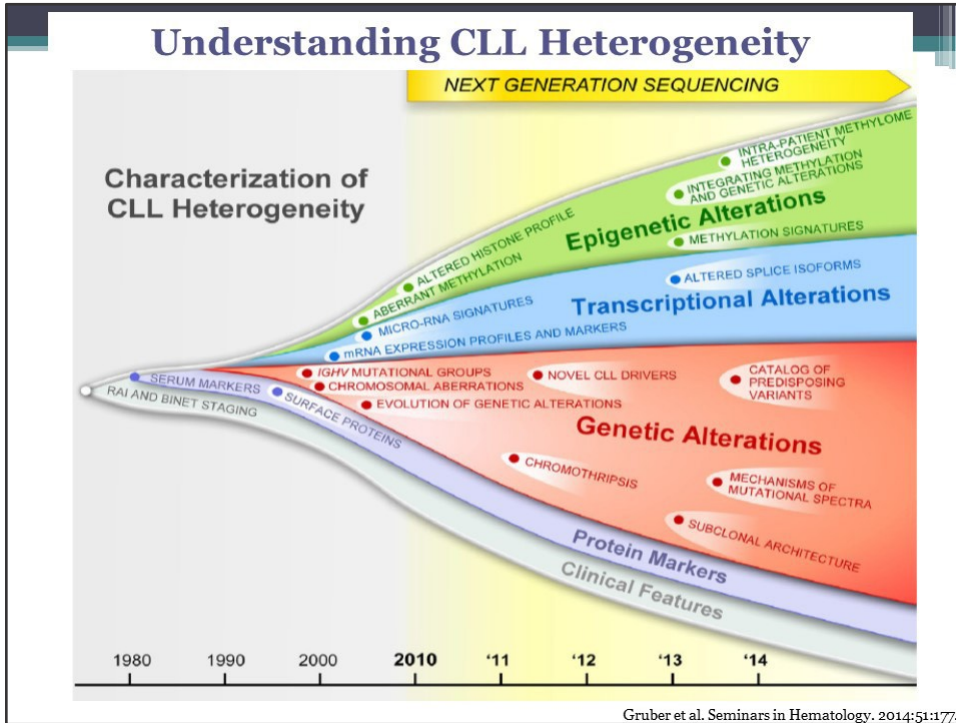
Binet	Findings	Survival (mo)
A	Hemoglobin > 10g/dL	> 120
B	Hemoglobin 8-10g/dL	84
C	Hemoglobin < 8g/dL	24

Treatments and supportive care available very different today

Rai et al. Blood. 1975;46:219.
Binet et al. Cancer. 1981;48:198.

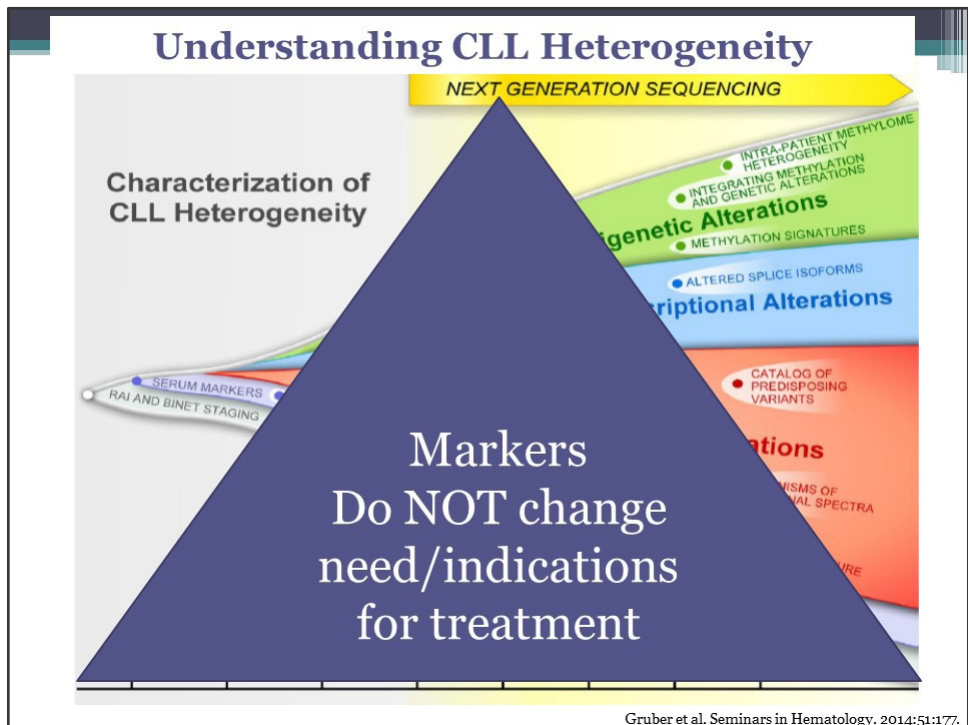
幻灯片 26. 传统的预后情况：分期系统

过去，数十年以前，我们的预后系统只有临床检查和基本实验室检查。由于某些患者希望了解他们处于哪个疾病分期，Rai 和 Binet 分析（根据患者所处地区而定）随时可用于基本实验室检查和临床检查。实际上，这些分析确实曾有助于患者了解期望知道的信息，是否仅出现淋巴细胞增多，是否出现脾脏肿大，或是否属于血细胞计数偏低高风险类别。但如幻灯片底部红字所述，这些分期系统是在 70 和 80 年代开发的，此后治疗发生了的很大变化。虽然这是临床试验中跟踪的有用信息，但我警告患者不要根据这些研究来解释存活率，因为那是在非常不同时代的，您将在后面的讲话中遇到这个话题。



幻灯片 27. 了解 CLL 异质性

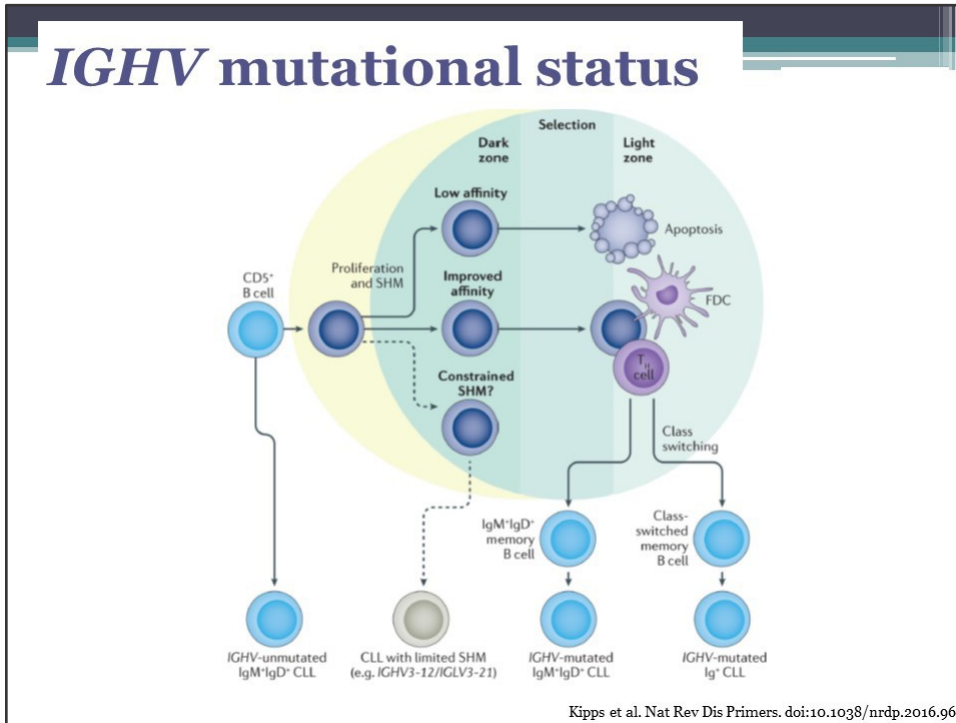
如果分期系统是更基本的, 我们如何提出更多基本信息呢? 这张幻灯片内容非常丰富, 但是我的意图不在于了解其中所有内容, 而是了解时间轴, 沿底部(从左到右, 从 20 世纪 80 年代至现在), 您会看到这个, 首先是临床分期系统。然后不是阅读一个个的内容, 希望了解通过致力于研究的帮助和有充分资格参与临床试验及研究的患者, 我们鉴定出所有其他标志物, 其可帮助了解患者为什么拥有不同的病程, 以及哪些治疗选项可能最有效。



幻灯片 28. 了解 CLL 异质性

如您所见，这类标志物有很多，而且有时很难鉴定。首先不应该送检样本也无法送检样本来鉴定所有标志物。其次，了解哪些是关键标志物很重要，因为它们不是加成的。意思就是，如果患者进行许多检查，我们不能根据分期系统而对每个标志物都加一分，这样得到的结果是疾病风险偏高。

但是关于我刚才讨论的所有方面（治疗适应证和治疗原因），直到进行中的试验评估高风险慢性淋巴细胞白血病，现在检测这些标志物不应该提示从动态监测改为需要开始治疗，虽然它们确实有助于治疗选择。



幻灯片 29. IGHV 突变状态

我保证不使用太多详细的幻灯片，仅介绍重要的生物学和免疫学方面，但与预后标志物有关（慢性淋巴细胞白血病的分子和遗传标志物），我认为突变状态是帮助理解 B 细胞正常出现的因素之一，以了解标志物关于是否在血液或骨髓中检测到的意义。

IGHV（免疫球蛋白重链可变区的英文缩写词）是所有免疫系统为帮助抵抗感染而生成的抗体的一部分结构成分。如果我们只有我们出生时的遗传信息，我们的正常血细胞无法生成多种抗体。我们的细胞无法携带能够产生多种抗体的足够信息。因此，作为一个自然的预期过程，我们的血细胞能够接受遗传信息，尤其是抗体，并使其移动和突变。这有助于产生多样性。但它也可以是一个形成标志物。因此对于拥有 IGHV 突变的患者（可见于正常细胞，作为更成熟的细胞突变），通常有突变 IGHV 的患者可能疾病进展更慢或永远不需要治疗。它也是一个在了解治疗预期方面很重要的标志物。但在您不了解 B 细胞的形成时，这种看法可能和您知道的正相反，因为正常情况下我们将突变视作坏事。但在这种情况下，突变是指患者通常预期拥有一个更有利的病程。

FISH

• Late 1980-1990s: FISH (interphase)

	Chromosome banding		Interphase cytogenetics	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Trisomy 12	112/604	19	36/245	15
Structural 13q aberrations	62/604	10	129/245	53
Structural 11q aberrations	49/604	8	48/250	19
Structural 6q aberrations	36/604	6	18/208	9
Structural 17p aberrations	22/604	4	20/243	8

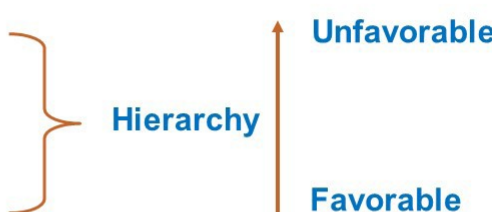
N Engl J Med. 2000;343:1910.
J Mol Med. 1999;77:266.

幻灯片 30. FISH 检查

我要强调的第二个遗传和分子检查——我用于患者的——是荧光原位杂交 (FISH) 检查，这是一个探针。当我们讨论这些遗传和分子变异（或突变）时，了解在成为白血病细胞后的细胞中发生这些变异是很重要的。这些不是出生时就有的变异，它们不出现在一般细胞中，仅在白血病细胞中出现。因此，它们不属于儿童从其父母那里获得的遗传信息。如果患者在 FISH 检查中检测到 13q 异常，则这不是一个遗传变异。

(Brief) Summary of Genomic/Molecular Prognostic Factors

- **FISH defects**
 - 17p deletion
 - 11q deletion
 - 12q trisomy
 - Normal
 - 13q deletions

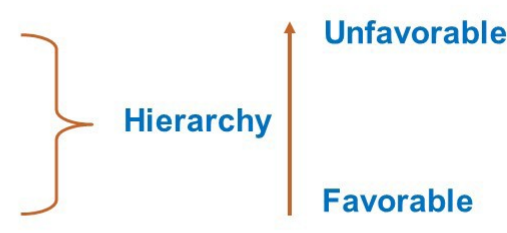


The diagram illustrates a hierarchy of prognostic factors. A bracket on the left groups the FISH defects listed. To the right of the bracket is the word "Hierarchy". Further right is a vertical arrow pointing upwards, with "Unfavorable" at the top and "Favorable" at the bottom.

幻灯片 31. 基因组/分子预后因素的总结

FISH 检查改变了我们对慢性淋巴细胞白血病多样性的理解，如这张幻灯片所述。在通常情况下，从 FISH 检查检测到变异方面来说——我已解释过多次，17p 是不利因素，而且通常对化疗应答不良，然而 13q 是有利的，其他因素介于两者之间。

(Brief) Summary of Genomic/Molecular Prognostic Factors

- **FISH defects**
 - 17p deletion
 - 11q deletion
 - 12q trisomy
 - Normal
 - 13q deletions
 - **Immunoglobulin heavy chain variable region (*IGHV*)**
 - **≤ 2% mutation = unmutated**
 - Unmutated: higher risk
- 
- Hierarchy**
- Unfavorable**
- Favorable**

幻灯片 32. 基因组/分子预后因素的总结

当您添加 *IGHV* 突变状态时，它还有助于提供其他信息以及帮助做出治疗选择决策。

(Brief) Summary of Genomic/Molecular Prognostic Factors

- **FISH defects**

- 17p deletion
- 11q deletion
- 12q trisomy
- Normal
- 13q deletions



Hierarchy

Unfavorable

Favorable

- **Immunoglobulin heavy chain variable region (IGHV)**

- **≤ 2% mutation = unmutated**
- Unmutated: higher risk

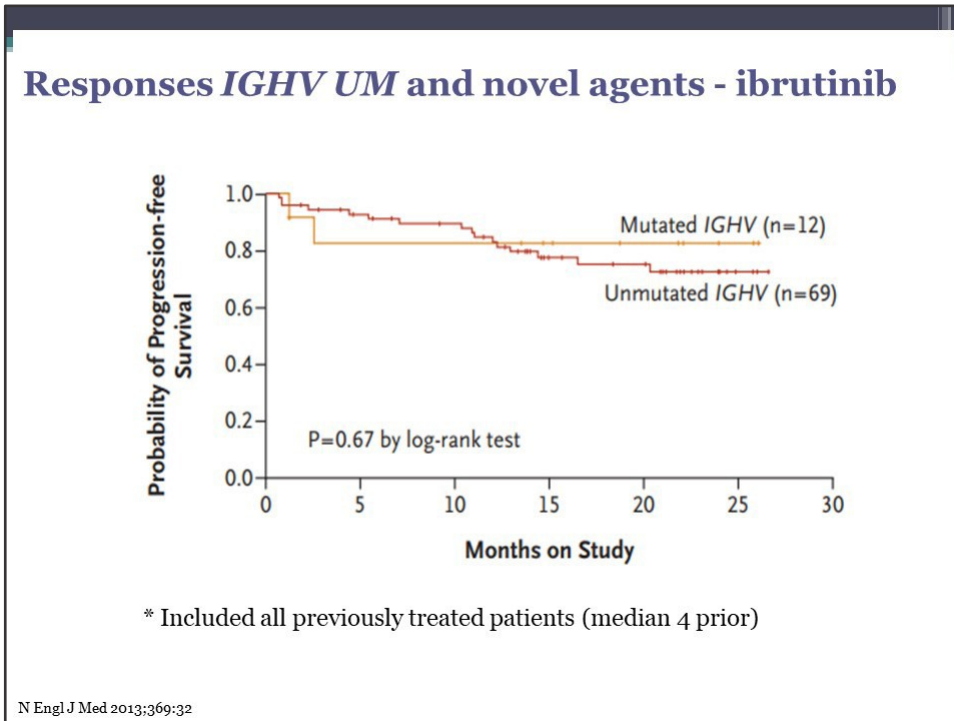
- **CD38 status (≥ 30% = higher risk)**
- **ZAP-70 status (≥ 20% = higher risk)**



Often included with flow but IGHV more important and less variable

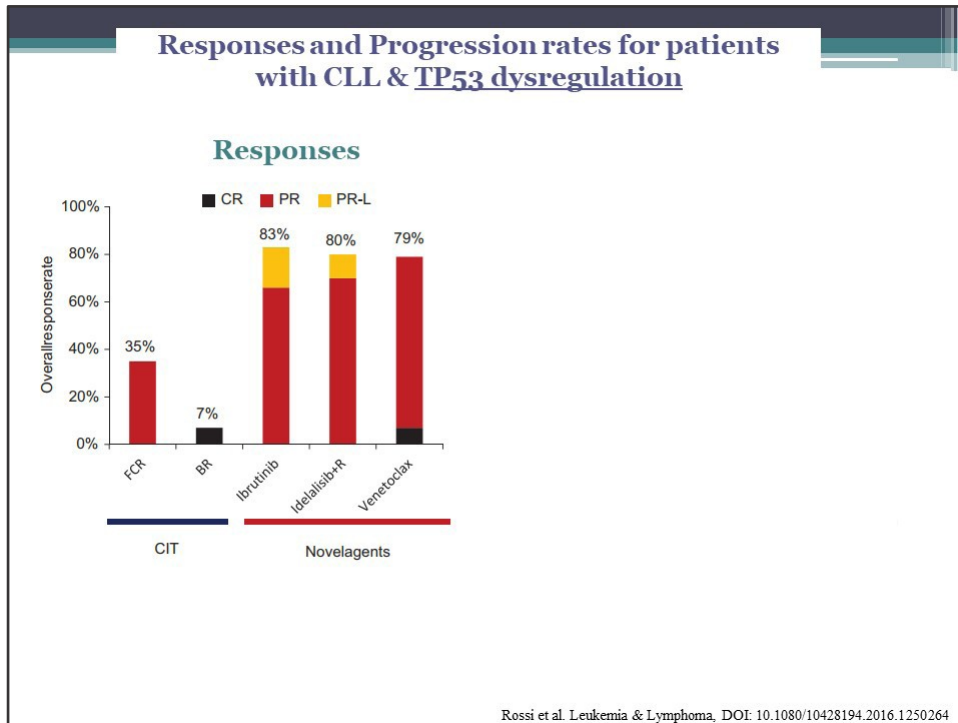
幻灯片 33. 基因组/分子预后因素的总结

此外，患者还将通过流式细胞术检查 CD38 或 ZAP-70，而且这些趋势与突变状态相关，但并非 100% 与突变状态相关。因此，一般而言，虽然我们在临床试验方面继续评估它们，但我认为 IGHV 突变状态比 CD38 或 ZAP-70 更重要，部分原因是因为检查及此随时间进展而变化的方式。



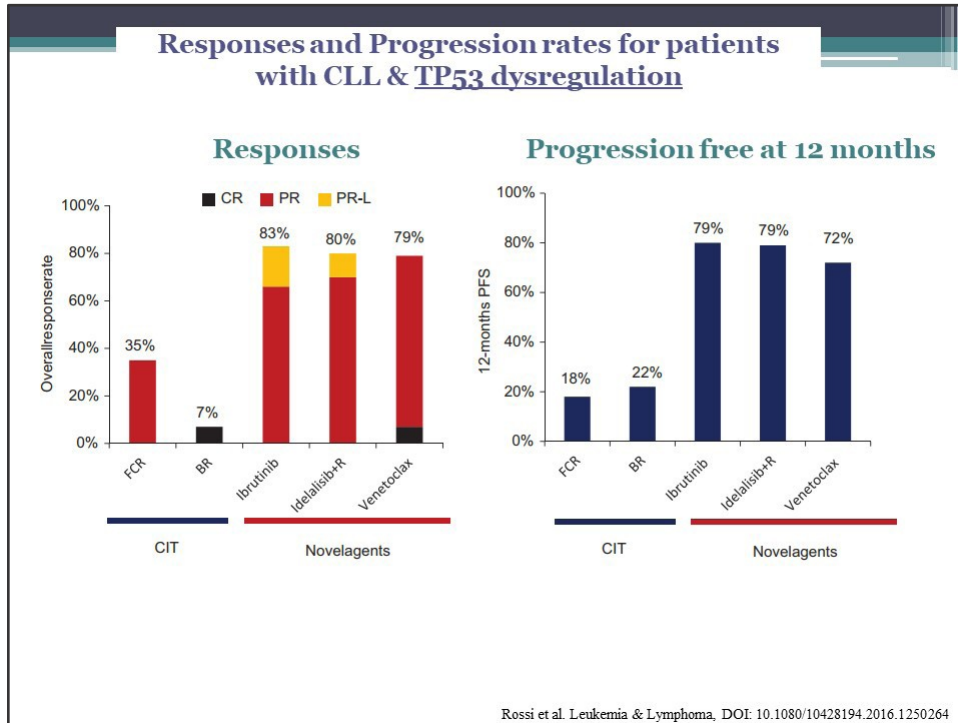
幻灯片 34. 非突变 *IGHV* 患者的应答和新药: ibrutinib

如我所说, 我不愿将任何事情解释为不利因素, 因为在过去进行的大多数研究旨在评估患者应答情况及治疗反应, 使用传统治疗。为突出哪些方面希望进步, *IGHV* 突变状态显示, 随着时间进展 (这是红线和黄线, 未突变患者相对于突变患者的治疗表现有哪些), 治疗反应和反应时间好于新药, 尤其是 ibrutinib。换言之, 这是我们现在拥有的重要标志物, 但这可能随着时间进展而改变。



幻灯片 35. CLL 和 TP53 失调患者的应答和进展率

这张幻灯片强调的部分内容是我们如何评估这些标志物，以帮助治疗选择。我认为最突出这一点的是 17p 缺失，其中缺失蛋白 TP53。有关。我认为此检查的重要性——了解患者是否有此问题，即使作为初始治疗时的一个考虑因素——要在这里强调一下，其显示疾病复发的患者哪些接受新药治疗，哪些接受化学免疫治疗。这不表示化疗无法帮助一些患者（我们稍后将讨论这一点），但至少 TP53 失调的情况下，FISH 检查和突变状态的重要性在于它们可以帮助指导治疗，因为在历史上拥有这些标志物的患者对化疗反应不良。



幻灯片 36. CLL 和 TP53 失调患者的应答和进展率

该幻灯片与治疗反应相关。这张与反应时长有关。一个重要提示是，此数据来自多个临床试验，但我在自己的临床实践之中，也得出同样数据。由于我们对 TP53 的了解，如果它出现异常，则通常化学免疫疗法不是最佳治疗选择。

Low frequency of FISH/IGHV testing

- Connect CLL US Database (2010 – 2014)
 - First line (n=889)
 - Second line (n=260)

Test	% tested (first line)	% tested (2 nd line)
Metaphase cytogenetics	39%	31.2%
FISH	58%	40.4%
<i>IGHV</i>	7.9%	5%

Mato et al. *BJH*. 2016;175z:892

幻灯片 37. FISH 和 IGHV 检查的频率很低

我强调这一点是因为我认为在初始治疗之前进行该检查很重要，因为（如之前的幻灯片所示）新药的作用机制不同。即使在风险最高的 TP53 失调病例中，它们也有效。我们无法了解新药何时应该在不进行检查的情况下使用。在一个这类研究中（通过“Connect CLL”数据库，评估在美国进行的多个研究的横截面数据），至少大多数患者从未在初始治疗或复发时进行 FISH 检查。甚至更少进行 IGHV 突变状态的检查。

现在，部分原因是由于这项检查非常复杂，而且很难进行，尤其在 IGHV 突变状态的情况下。当然，大多数实验室无法进行该检查。但现在即使在患者的治疗中心不能进行这种检查，但是它是相当广泛可行的检查，通常在参考实验室中进行。

Summary: diagnosis & initial work up

- Flow cytometry
- Laboratory testing
 - CBC, CMP
 - LDH
 - B2M
 - FISH
 - IGHV mutation analysis
 - Others by case (if need treatment: TP53 mutation and full chromosome analysis)

x

幻灯片 38. 总结: 诊断和初始检查

为对诊断和初始检查进行总结, 我们讨论了流式细胞术或免疫表型, 这是鉴定和确认诊断的其他方法。然而关于实验室检查, 除了了解基线血细胞计数和肝肾功能及部分基线标志物的检查, 我认为 FISH 检查和 IGHV 突变状态特别重要。一般而言, 我不会总是送检样本进行染色体或 TP53 检查。您将就此和您的医生讨论, 除非您已开始治疗, 因为 TP53 突变可能有助于改变治疗选择。

Summary: diagnosis & initial work up

- Flow cytometry
- Laboratory testing
 - CBC, CMP
 - LDH
 - B₂M
 - FISH
 - IGHV mutation analysis
 - Others by case (if need treatment: TP53 mutation and full chromosome analysis)
- Imaging
 - Not needed for most patients
 - High risk
 - symptoms
- Bone marrow
 - Not needed unless for low counts or would change treatment recommendations

x

幻灯片 39. 总结: 诊断和初始检查

我们已经讨论了并非所有患者都需要骨髓活检, 除非我们尝试决定, 例如, 贫血是否是由该疾病或其他病因导致的。但这不是每个病人诊断时所需要的。它可能是随访检查所需要的, 以评估治疗反应。

关于 CT 扫描或影像学检查, 我强调的关键要素 (尤其是进行动态监测的患者, 以及在临床试验以外) 是, 大多数出现淋巴结肿大的慢性淋巴细胞白血病患者可通过临床检查进行监测, 这同样适用于脾脏。实际上, 由于我们希望慢性淋巴细胞白血病患者这样生存, 我们不希望——除非患者接受积极治疗或参与临床试验——患者为了监测目的而不断进行影像学检查。

这非常罕见, 例如, 对于淋巴结 (如果患者颈部和腹部的淋巴结受累), 有些患者腹部淋巴结受累的情况要比颈部严重。

Highlights of CLL Treatment Options

幻灯片 40. 强调 CLL 治疗选项

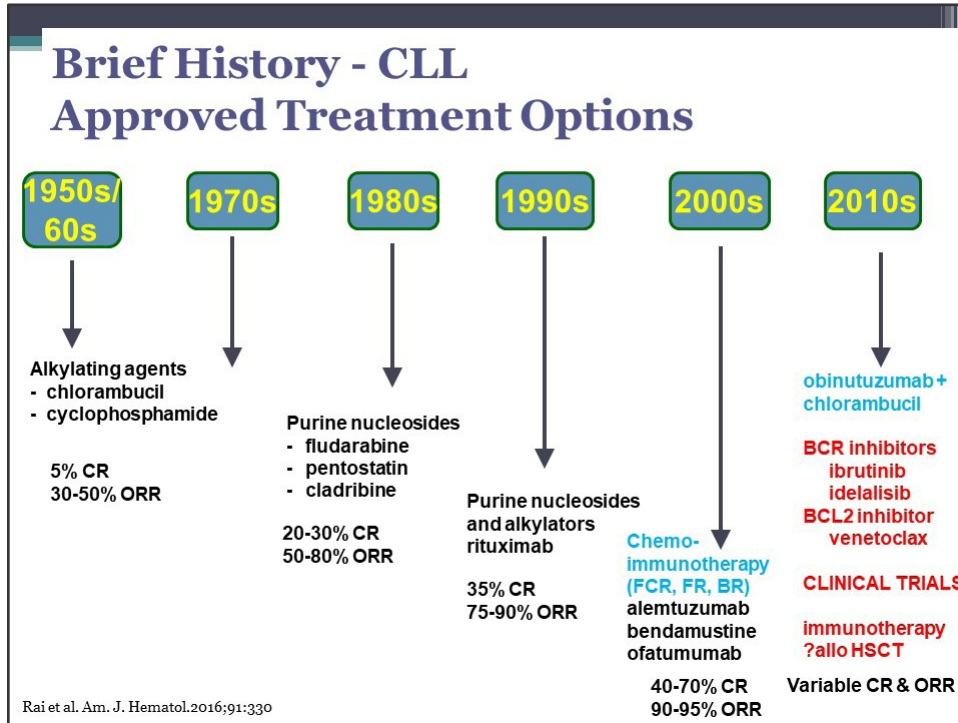
现在我们将进入下半部分讲话，其中包括治疗选项。



Clinical Trials!

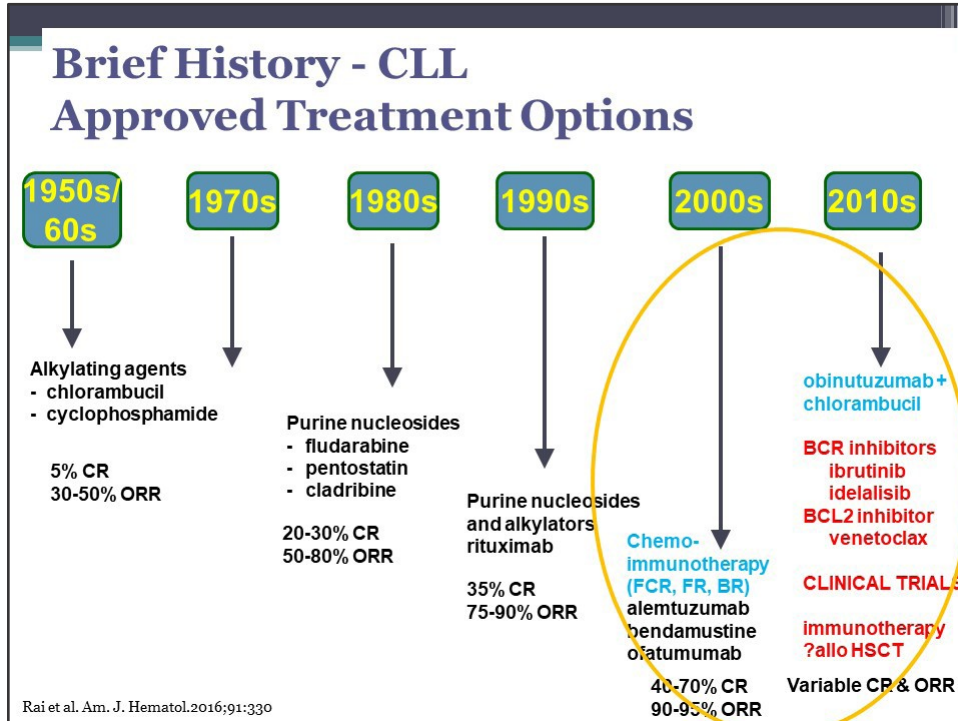
幻灯片 41. 临床试验!

再次感谢所有参与临床试验的患者。当然，我们希望临床试验使患者直接受益，但我确实知道参与试验会占用他们的时间和资源。我希望它对临床试验中的患者有益，同时对我们随后治疗的所有患者也有益。



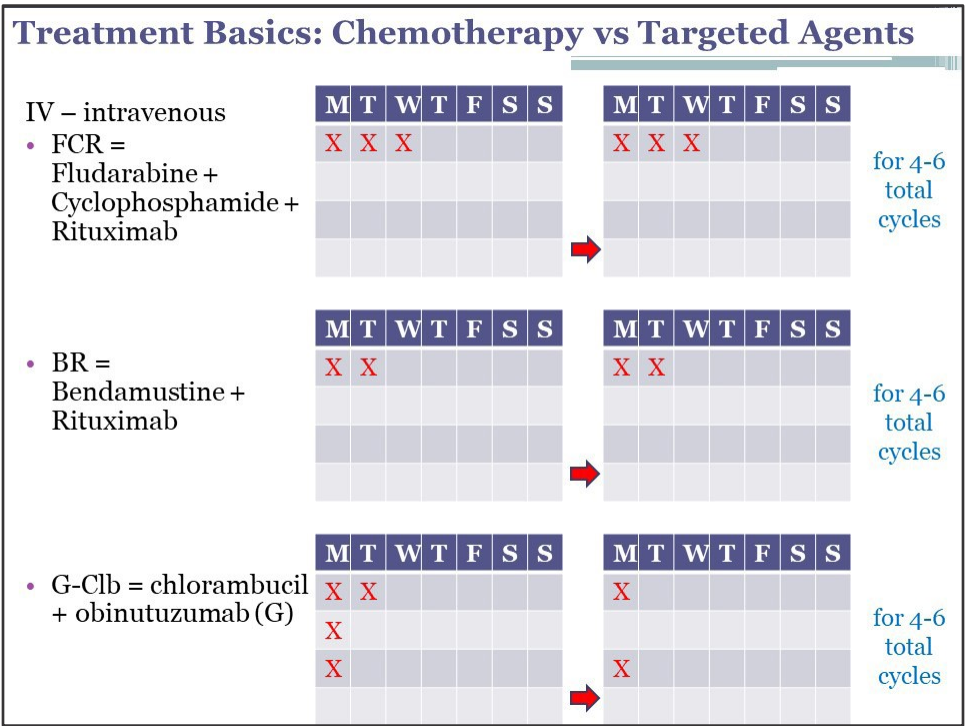
幻灯片 42. 简史——CLL 批准的治疗选项

我强调过，某些已完成的研究与治疗反应无关，而是关于在实验室中进行研究时疾病细胞中发生的事情。对于进一步进行此研究的研究者，真地非常感谢参与临床试验的患者。



幻灯片 43. 简史——CLL 批准的治疗选项

我们不会详细讲解这张幻灯片。我想强调的主题之一是，在过去几年，从化疗选项到抗体治疗选项的发展是重大的进步，这就是 rituximab：下一代治疗。我还想强调靶向疾病路径的新治疗。



幻灯片 44. 治疗基础知识：化疗与靶向药物的对比

一般而言（对于考虑治疗选项或不知道治疗期望的患者），化疗和靶向药物之间的差异不仅在目标方面，还包括治疗给药和期望也不同。这张幻灯片有点简单，因为治疗不需要在每个月的第一个星期一开始。但 FCR 是指化疗药物加利妥昔单抗的联合治疗，后者是一种抗体，通常每 4 周给药 3 天。在这种情况下，当我们说到周期时，我们是指一个重复 4-6 个周期的治疗模式。但每个人的情况不同。我强调这一点是因为有时根据治疗风险，我们——尤其是在第一个月——会对利妥昔单抗的给药方式进行一些变更，以尽量减少药物反应。相比而言，苯达莫司汀-利妥昔单抗联合治疗每 2 天给药一次，而且同样重复 4-6 个周期。苯丁酸氮芥和 obinutuzumab 联合治疗有点不同，其中第一个月 obinutuzumab 抗体给药更频繁，然后该抗体更改为每月一次，而苯丁酸氮芥每月两次。

Treatment Basics: Chemotherapy vs Targeted Agents

PO – by mouth

- **ibrutinib**
 - targets BTK
- **idelalisib + rituximab**
 - targets PI3Kdelta
 - specific rituximab schedule (limited)
- **venetoclax**
 - targets BCL2
 - dose ramp up (5 weeks)
 - sometimes given with anti-CD20 antibody

M	T	W	T	F	S	S
X	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	X	X

M	T	W	T	F	S	S
X	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	X	X

M	T	W	T	F	S	S
X	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	X	X

Targeted drug given continuously unless not tolerated or resistance develops

幻灯片 45. 治疗基础知识：化疗与靶向药物的对比

这不同于某些新药或靶向药物，至少在给药方式方面不同。当说到靶向药物时，是指它们作用于细胞内的特异性物质。但它们有时也影响其他物质，我们将在后面详述。

迄今，大多数这类药物连续给药，除临床试验以外。ibrutinib、idelalisib 和 venetoclax 每天口服给药，除非出现耐药问题或慢性淋巴细胞白血病在治疗过程中出现进展。

Treatment Basics: Other Terminology

iwCLL Responses

- Complete Response (CR)
- Partial Response (PR)
- Partial Response + lymphocytosis (PR-L)*
- Stable Disease (SD)
- Progressive Disease (PD)

Duration of Response & Survival

- Progression Free Survival (PFS)
- Overall Survival (OS)

x

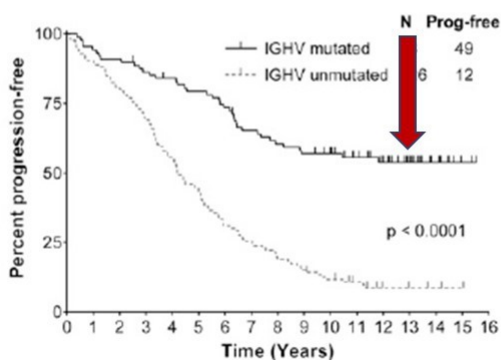
幻灯片 46. 治疗基础知识: 其他术语

还要记住一些其他术语, 其中部分具有历史背景。我们说到完全应答, 是指慢性淋巴细胞白血病完全消失。部分应答——淋巴细胞增多的表现部分缓解——是指疾病在血液或淋巴结中部分消失。我们还使用病情稳定或疾病进展术语。但疾病可能会稳定一段时间, 尤其在使用这些更新的药物时, 而且这不一定是一件坏事。我们将讨论的其他术语还有不需要其他慢性淋巴细胞白血病治疗情况下的时间量, 以及生存期。

Rationale for frontline chemoimmunotherapy (CIT): durable remissions for some patients

FCR

- **MDACC:** 300pts received treatment with FCR
 - Plateau in PFS: no relapses beyond 10.4 years in 42 patients with favorable risk (mutated IGHV, no del17p or del11q)



Blood. 2008;112: 975-980.
Blood. 2015;126(16):1921.
Blood. 2016;127(3):303.
Blood. 2016;127(2):208.
Blood. 2015;126(16):1921.

- Similar plateau in CLL8 and Rossi et al FCR studies

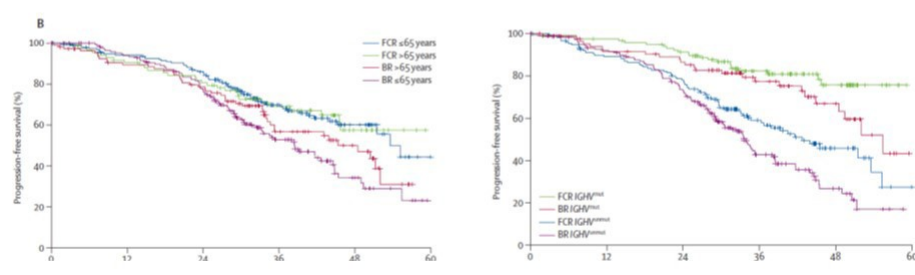
幻灯片 47. 一线化学免疫疗法 (CIT) 的原理: 部分患者持久缓解

如我所讲, 化疗仍是适当的治疗选项, 并可用于许多患者, 尤其是作为初始治疗。同样, 部分决策要权衡风险和效益。根据我们对慢性淋巴细胞白血病的了解, 如果患者可以长期受益, 药物联合治疗的效益也可能超过风险, 尤其是 IGHV 突变患者。在三个不同的研究中, 部分患者在 8 年和 10 年时仍未复发。这突出了我们将来如何使用其中某些药物的重要性。

Rationale for frontline chemoimmunotherapy (CIT): durable remissions for some patients

Bendamustine and Rituximab

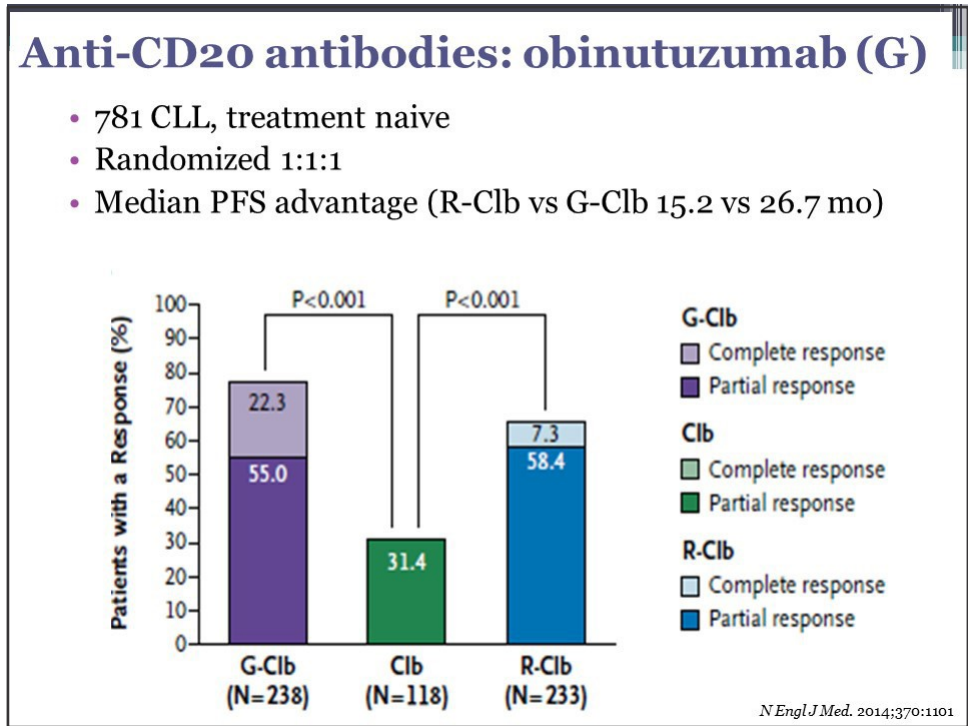
- CLL10 (FCR vs BR frontline): 561 randomized
 - Severe infections all pts: 39.8% vs. 25.4% (NS)
 - Infections older pts: 48.4% vs. 26.8% (p=.001)
 - PFS: NS difference in age > 65yo
 - M-IGHV improved PFS, no interaction with treatment type
 - No difference in OS to date



Lancet Oncol 2016; 17: 928.

幻灯片 48. 一线化学免疫疗法 (CIT) 的原理: 部分患者持久缓解

我还想讲一下苯达莫司汀-rituximab 联合治疗, 这是一个直接比较 FCR 的常用方案。基本上, 对于 65 岁以上的患者——即使 FCR 可消灭更多患者的更多白血病——感染和风险频率增加, 这突出了风险-效益比在年龄较大的患者中有所不同。



幻灯片 49. 抗-CD20 抗体: obinutuzumab (Gazyva®)

最后, 我要讲一下一个基于化疗的方案。即使苯丁酸氮芥是一种片剂, 我们仍然将其视为传统化疗。但 obinutuzumab 就像下一代 rituximab, 作为一种抗体作用于同样的物质。在一项比较苯丁酸氮芥及 rituximab 的研究中, 它明显产生更多深度反应。

Chemoimmunotherapy (CIT): Considering the Toxicities

Addressing risks

- Support cytopenias: can recover without complications
 - In long term follow of CLL8, prolonged cytopenias did not translate to increased MDS/AML
- Assessing DAT positivity
 - AIHA in 8% DAT-neg patients; 28% DAT-positive patients
- Prophylaxis for infections

original article

The frequency, manifestations, and duration of prolonged cytopenias after first-line fludarabine combination chemotherapy
S. Dill, D. Cozzani, G. Hentges, M. Knafl, G. Heiderhues, M. M. Pfreundschuh, M. J. Sanchez-Lajpaz, J. B. G. Garcia, et al.

Opportunistic Pulmonary Infections With Fludarabine in Previously Treated Patients With Low-Grade Lymphoid Malignancies: A Role for Pneumocystis carinii Pneumonia Prophylaxis
John C. Byrd, Jeffrey R. Hargis, Karl S. Kuster, Duane R. Hoqueathal, Sarah M. Knudson, Neil K. Arora, & David A. Asch

Range of risk reduction versus frequency following treatment with fludarabine: results of a prospective randomised study
John C. Byrd, Jeffrey R. Hargis, Karl S. Kuster, Duane R. Hoqueathal, Sarah M. Knudson, Neil K. Arora, & David A. Asch

Listeriosis in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Who Were Treated with Fludarabine and Prednisone
Dale A. Brantley, Robert F. Ambrose, MS, Tracy K. Smith, MS, Leah E. King, MS, John B. Whitlock, MS, and Robert Kasper, MD

Fludarabine, Rituximab, and Fludarabine: Storage for Chronic Lymphocytic Leukemia
M. Knafl, M. J. Sanchez-Lajpaz, J. B. Garcia, et al.

Annals of Internal Medicine. 1992;117:466-469.
British Journal of Hematology. 1999;105:445-447.
JCO. 1998;16:1885-1889.
Hematol Cell Therapy. 1996;38:359-360.
Clin Lab Haem. 2006;22:175-178.
Blood. 2008;111:1820-1826.

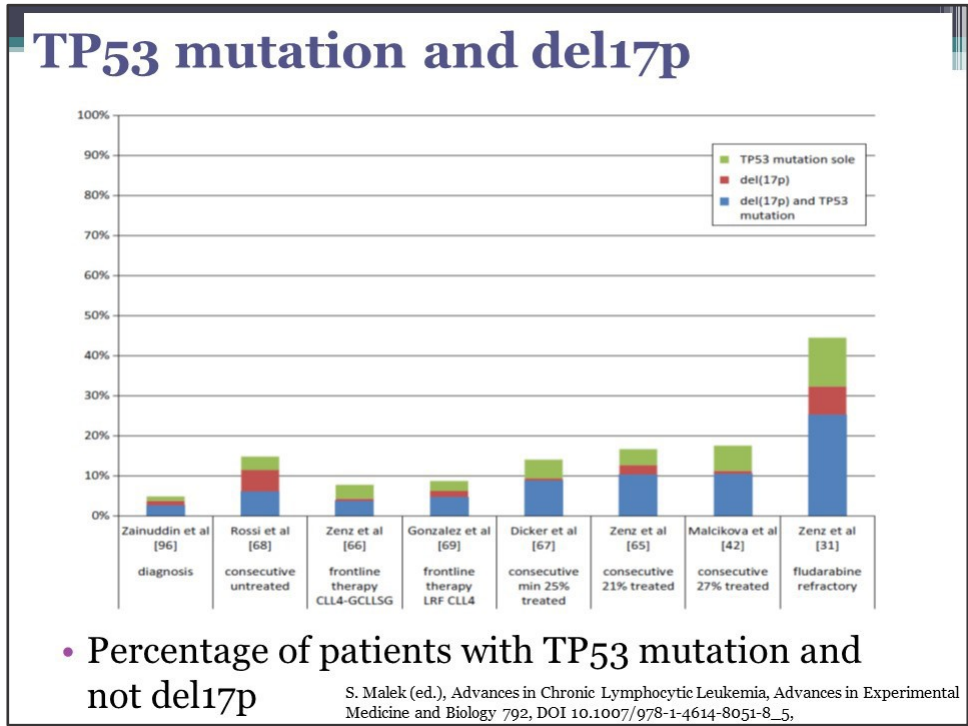
Annals of Oncology. 2010; 21: 331-334.
Clin Oncol. 1995; 13:2431-2448.
Blood. 2008; 112: 975-980.
American Journal of Hematology. 1995; 49: 135-142.
J Clin Oncol. 1995;13:2431-2448.

幻灯片 50. 化学免疫疗法 (CIT): 考虑毒性

在我们进入演讲的最后一部分之前，侧重于新的抑制剂，我要讲的一点是即使我们了解哪些患者对特定治疗选项的反应最佳，我认为我们仍要尽力继续了解如何降低治疗毒性。其中某些方面已改变，因为这些年来支持性护理在治疗方法中的占比不断扩大。

Novel Targeted Inhibitors

幻灯片 51. 新的靶向抑制剂
现在我们讲一下靶向药物。



幻灯片 52. TP53 突变和 del17p

这张幻灯片上左侧显示的是患者在诊断时出现 TP53 突变，最右侧是患者出现高风险改变和化疗抵抗性。

TP53 mutation and del17p

100%

Resend FISH, chromosomes, TP53 mutation if CLL relapses!

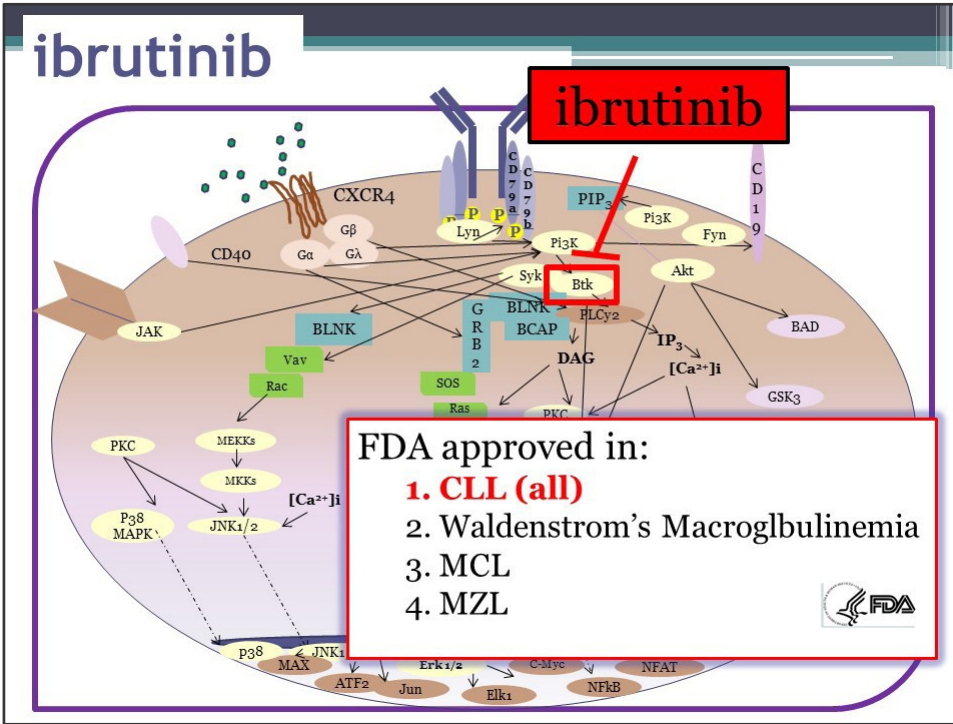
Zainuddin et al [96]	Rossi et al [68]	Zenz et al [66]	Gonzalez et al [69]	Dicker et al [67]	Zenz et al [65]	Malcikova et al [42]	Zenz et al [31]
diagnosis	consecutive untreated	frontline therapy CLL4-GCLL5G	frontline therapy LRF CLL4	consecutive min 25% treated	consecutive 21% treated	consecutive 27% treated	fludarabine refractory

- Percentage of patients with TP53 mutation and not del17p

S. Malek (ed.), Advances in Chronic Lymphocytic Leukemia, Advances in Experimental Medicine and Biology 792, DOI 10.1007/978-1-4614-8051-8_5.

幻灯片 53. TP53 突变和 del17p

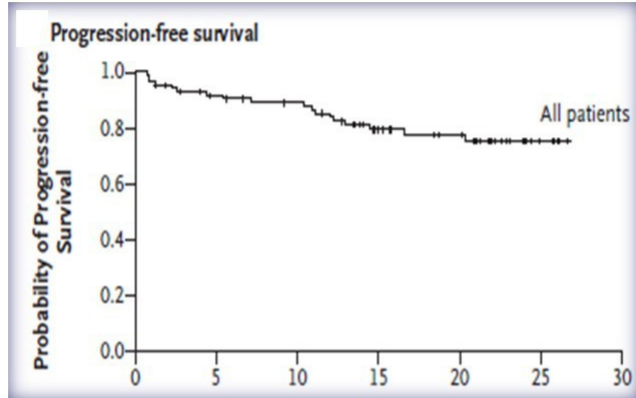
底线——即使不了解所有个体研究——是如果患者已接受慢性淋巴细胞白血病治疗并复发，而且是时候讨论治疗选项，则送检样本进行 FISH 和 TP53 检查是有帮助的。需要确定从初始治疗后是否出现任何改变，从而指导治疗选择或在某些情况下决定是否参与临床试验。



幻灯片 54. ibrutinib

我要讨论的第一个药物（由于它用于慢性淋巴细胞白血病治疗）是 ibrutinib，其靶向一种称作 BTK 的物质。几年前，当 ibrutinib 进入临床试验时，它那时拥有一个不同的名称。接受该药物的首批患者已接受平均 4-5 次既往治疗，而且其中大多数患者出现了我们所讨论的高风险改变。一般而言，当慢性淋巴细胞白血病接受化疗时，每次治疗时其对治疗的敏感性都会减少。这些患者能够持续治疗这么长时间，这非常令人鼓舞，现在 ibrutinib 被批准用于所有慢性淋巴细胞白血病患者。

ibrutinib in CLL

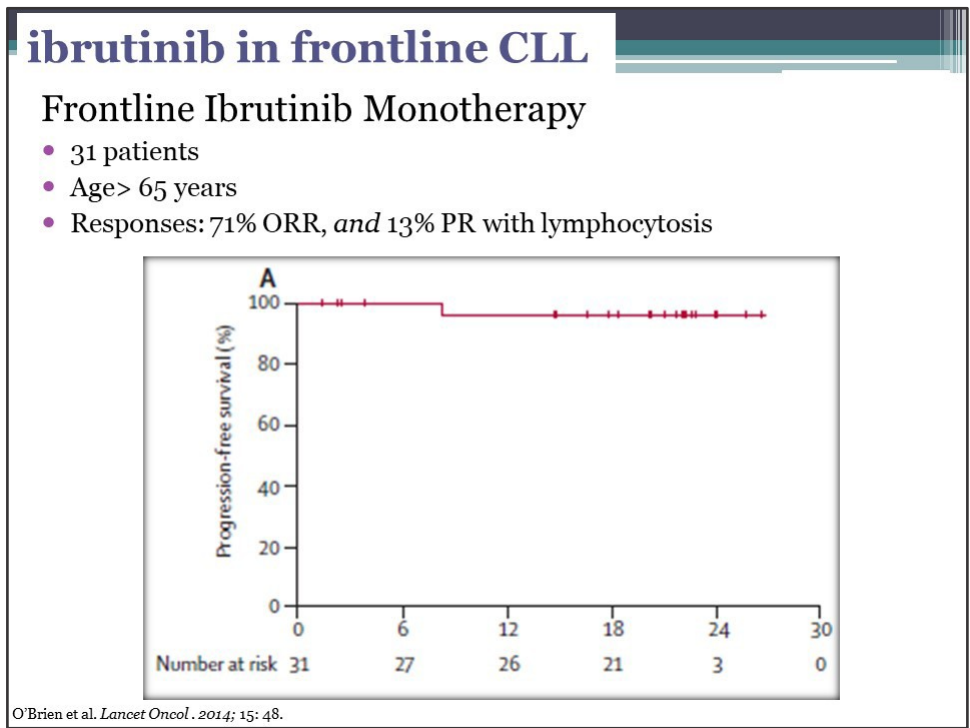


- Phase Ib/II expansion in CLL/SLL (85 pts; high risk!)
 - Daily dosing of ibrutinib (420mg, 840mg in 34 patients)
 - ORR 71%, plus 15-21% achieved PR-L
 - At 26 months, OS was 83%
- Phase III ibrutinib vs ofatumumab led to approval

Byrd et al. *N Engl J Med.* 2013;369:32.

幻灯片 55. ibrutinib 用于 CLL 治疗

这是一线治疗研究，即慢性淋巴细胞白血病患者接受的初始治疗。无进展生存期是指患者在不需要进一步治疗的情况下进行监测。



幻灯片 56. ibrutinib 用于一线 CLL 治疗

这张幻灯片强调了这是 65 岁以上患者的一个安全治疗，这也是慢性淋巴细胞白血病的一个关键需求，因为大多数化疗对年龄较大的患者毒性更大或更难耐受。

ibrutinib in CLL: extended follow up

- Responses continuous, although...
 - Time to best response, median: 7.4 mo (1.7-42.5 mo)
 - Time to CR, median: 21.2 mo (4.6-42.5)
- ORRs very high, but...
 - TN: 84% (23% CR)
 - R/R: 90% (7% CR)

Blood. 2015;125:2497

幻灯片 57. ibrutinib 用于 CLL 治疗: 长期随访

我不想削弱这些药物给出的希望和承诺。我认为这张幻灯片强调了,但是我们不断地让它越来越好。

ibrutinib in CLL: extended follow up

- Responses continuous, although...
 - Time to best response (no)
 - Time to CR
 - ORRs very high, but...
 - TN: 80%
 - R/R: 10%
- Best responses take time**
- CR rates low**

Blood. 2015;125:2497

幻灯片 58. ibrutinib 用于 CLL 治疗: 长期随访

虽然持续服用的 ibrutinib 可产生不断的治疗反应,但在患者实现最佳缓解之前需要的时间有点长,而实现完全应答 (CR) 需要的时间更多。

ibrutinib in CLL: extended follow up

- Responses continuous, although...
 - Time to best response (no)
 - Time to best response (no)
- ORRs very high, but...
 - TN: 8
 - R/R: **CR rates low**
- Many do well, but...
 - discontinuations

Figure. Cumulative Incidence of Discontinuation of Ibrutinib Therapy

	At 12 mo	At 18 mo
CLL progression	0.3 (0-1.0)	2.4 (0.3-4.6)
RT	4.5 (2.0-7.0)	6.5 (3.3-9.6)
Other event	13.5 (9.5-17.6)	15.6 (11.1-20.0)

Blood. 2015;125:2497

幻灯片 59. ibrutinib 用于 CLL 治疗: 长期随访

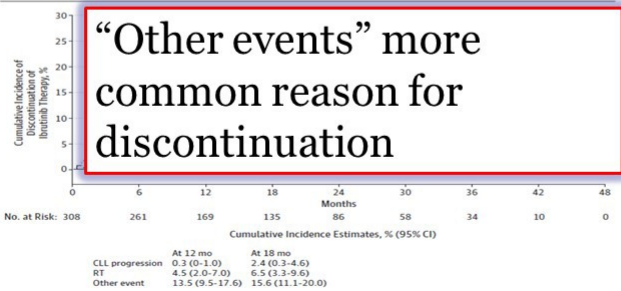
即使应答率很高 (表示患者在淋巴结受累方面有差异), 完全应答率更低。因此, 最佳缓解需要很多时间, 而且完全应答率很低。对于关系不大的某些患者, 后面我会讲解, 对于出现疾病进展的患者, 其可能很重要。

如这张幻灯片上所强调的, 尽管许多患者可以在服用药物后达到良好疗效, 但并非没有副作用, 而且某些患者出现了耐药性。这张图显示了随着时间进展在治疗过程中出现疾病进展或因其他理由需要停止药物的患者。

ibrutinib in CLL: extended follow up

- Responses continuous, although...
 - Time **Best responses take time** (no)
 - Time
- ORRs very high, but...
 - TN: 8
 - R/R: **CR rates low**
- Many do well, but...
 - discontinuations

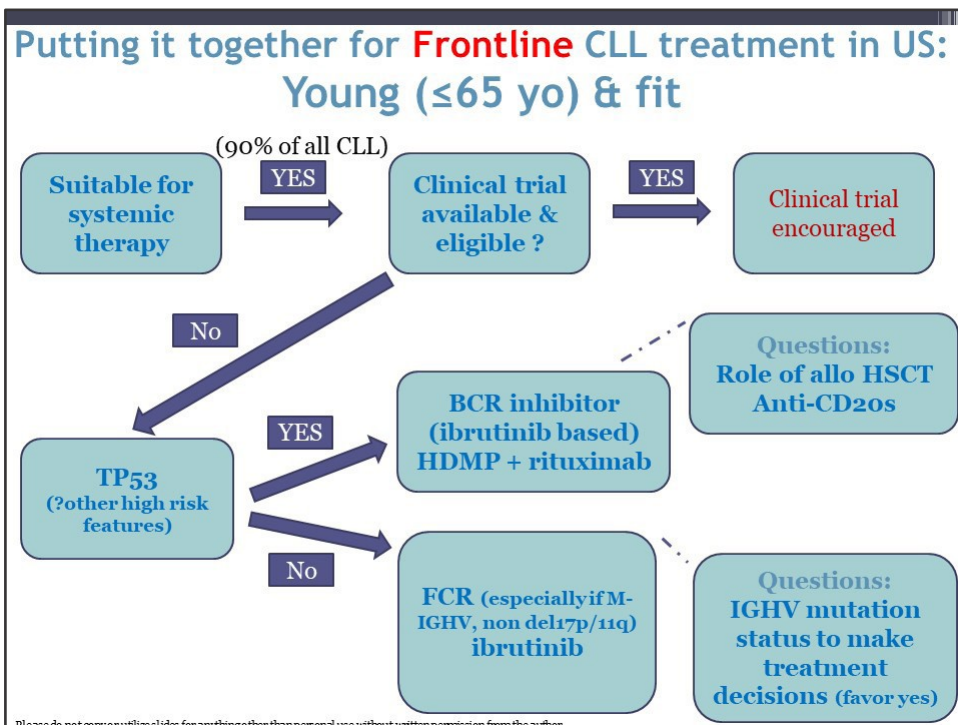
Figure. Cumulative Incidence of Discontinuation of Ibrutinib Therapy



Blood. 2015;125:2497

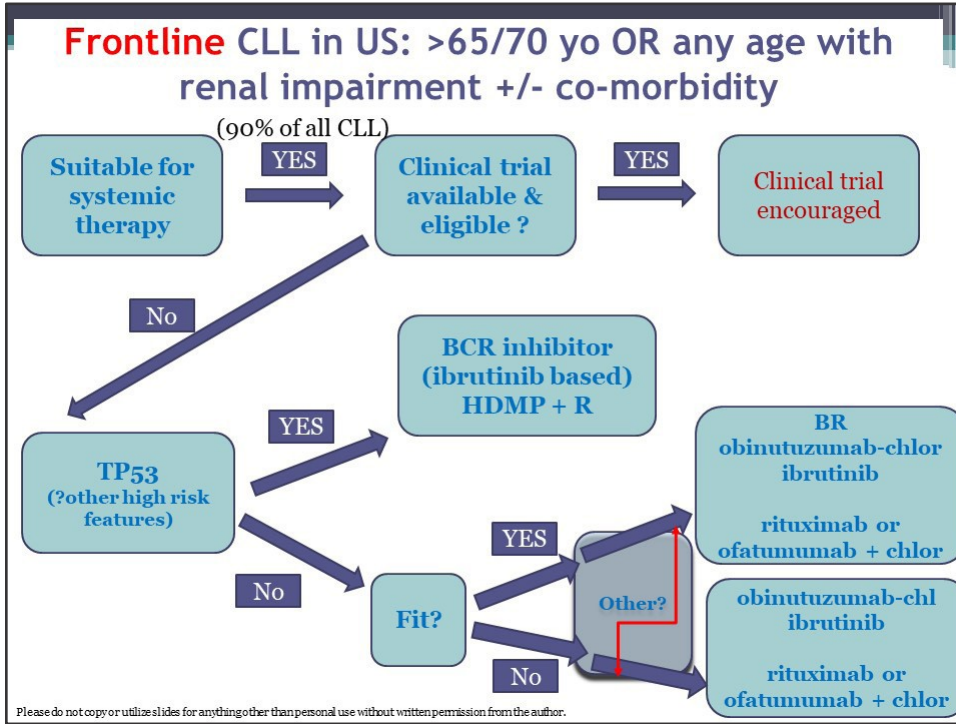
幻灯片 60. ibrutinib 用于 CLL 治疗: 长期随访

实际上, 其他事件 (或不是由于进展而是其他副作用的停止原因) 明显是一个更常见的原因。这提示我们要更好地了解这一点。



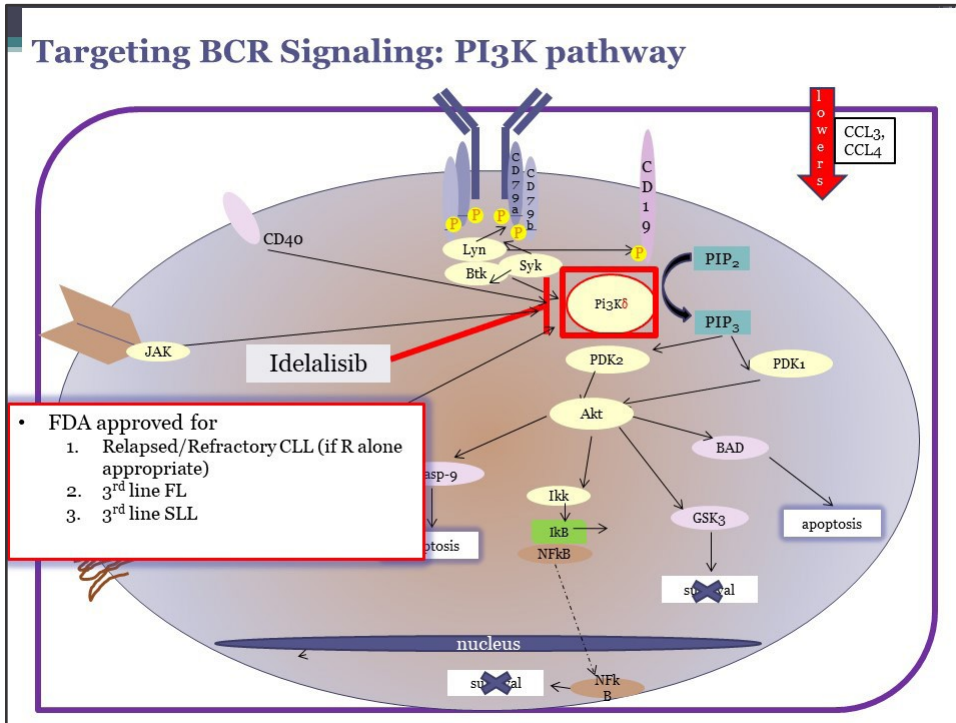
幻灯片 61. 组合用于美国的一线 CLL 治疗: 年轻 (≤ 65 岁) 和健壮

当您组合治疗选项用于患者时, 大多数需要治疗且年轻和健壮的患者都符合接受治疗的标准。标志物是决策因素, 因为在初始治疗时, 如果出现 TP53 缺失或突变, 则患者不应该接受标准化疗。相反, 我们讨论了 ibrutinib (一个临床试验), 或其他选项 (如类固醇和利妥昔单抗)。我们仍然对患者的移植疗效有疑问, 即使对于未出现该异常的患者, 我认为 IGHV 突变状态将引导我们更多考虑新的疗法。根据这种情况, 患者最好咨询他们的医生。



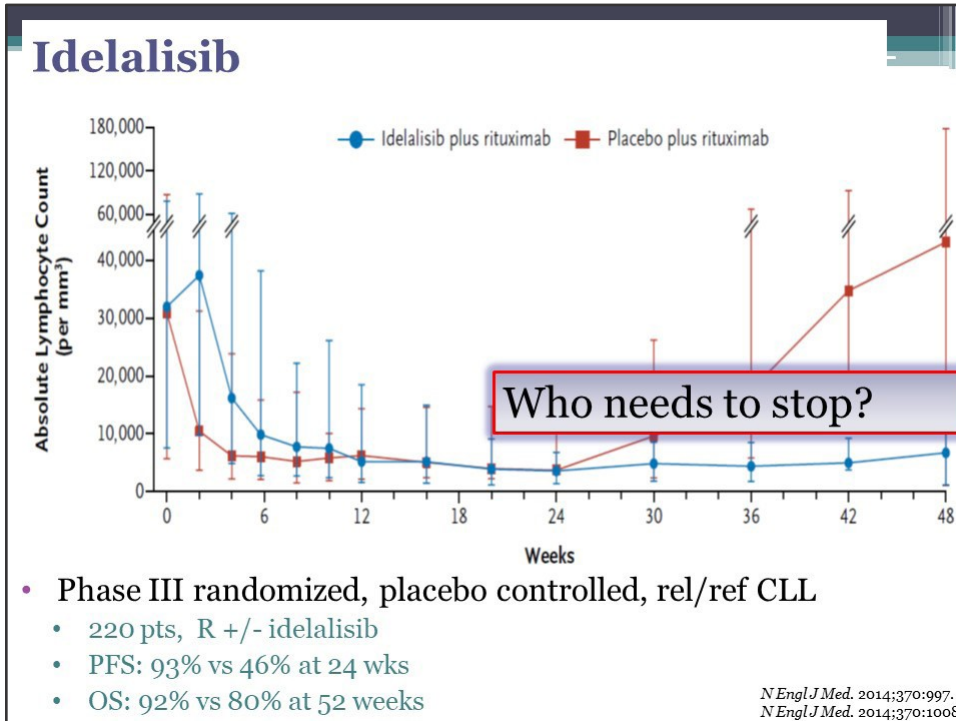
幻灯片 62. 美国的一线 CLL 治疗: >65/70 岁或出现肾损害 +/- 共病的任意年龄患者

当我们评估年龄较大或出现共病的患者时,基本上,如果未发现 TP53 突变,那么我们会考虑某些其他标志物。主要差异在于,即使是令人惊奇的病例,其患者年龄 71 岁,每天跑步数英里,体内也会出现改变,这使化疗就像 FCR 一样,尤其是对更大年龄患者的毒性。本治疗考虑因素流程图的主要改变是即使对于可能受益于标准化学免疫疗法的患者,我通常也不会向 65 岁以上的患者提供 FCR 作为一个治疗选项,即使他们很健壮。



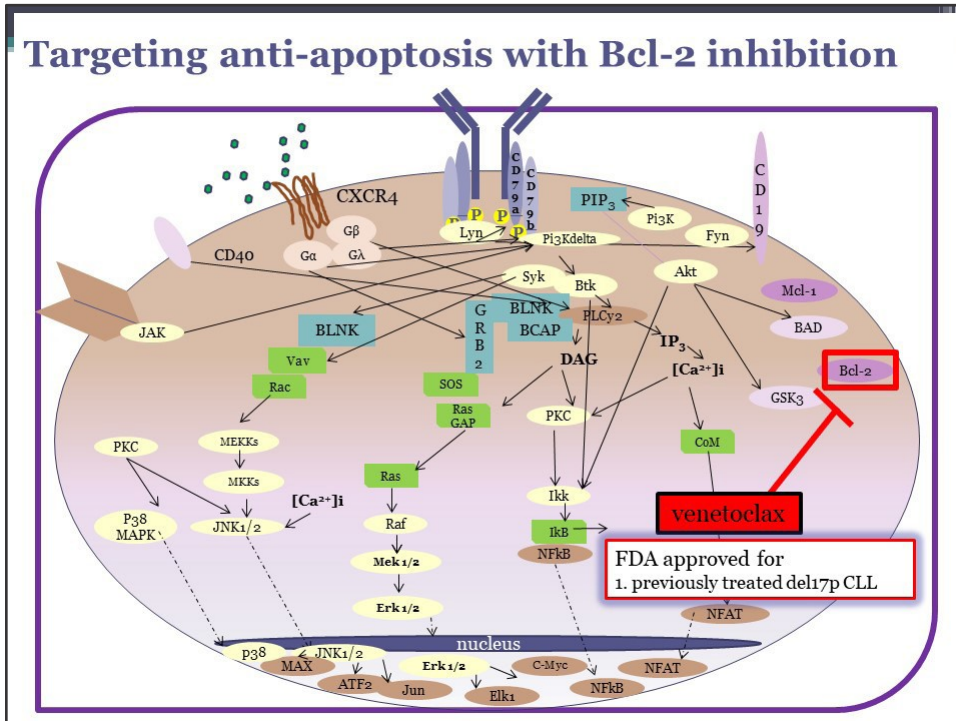
幻灯片 63. 靶向 BCR 信号传递: PI3K 通路

这张幻灯片强调了一些其他的靶向药物, 其中一种药物靶向一个不同的信号传递通路。这些幻灯片不一定综合了科学的方方面面; 我希望您了解的一点是, 它们靶向细胞内的不同物质。这很关键, 因为这表示, 如果患者无法耐受一种药物, 他们可能会耐受另一种不同药物。由于药物耐药性, 另一种不同药物 (只要您更换不同的药物, 而且其靶向不同的物质) 也可能有效。您不需要了解特异性通路, 只需了解这些药物作用于不同的物质, 而且下一代药物是不同的。



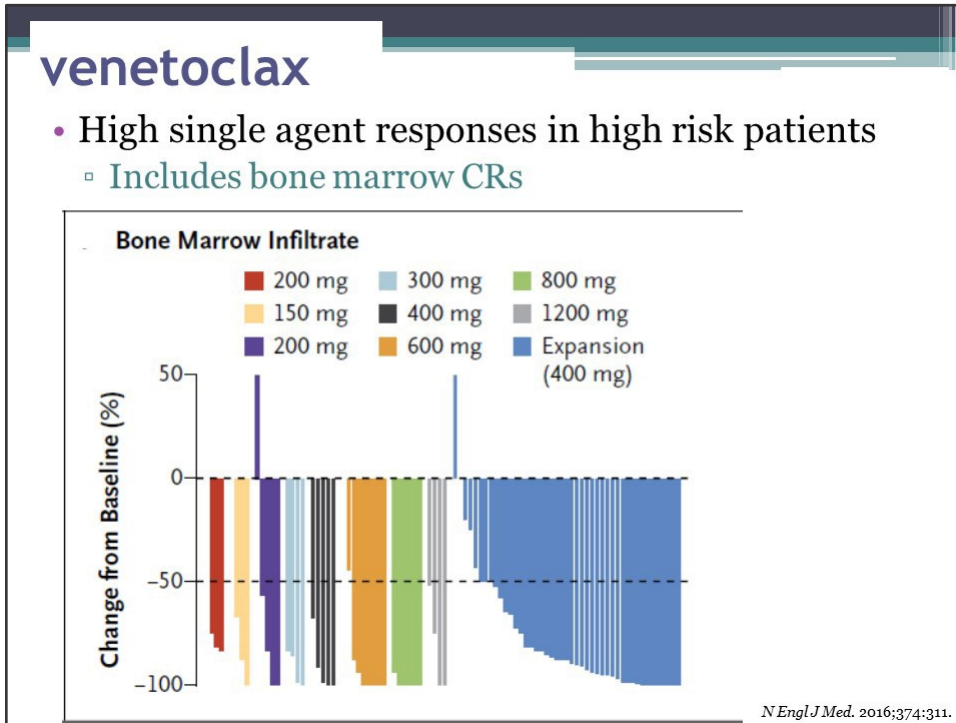
幻灯片 64. Idelalisib

Idelalisib 被批准用于既往治疗的患者，但不是慢性淋巴细胞白血病的一线治疗。虽然一项大规模试验中的应答率相比 rituximab 非常有前景，但我们需要密切监测副作用，如结肠炎（是指肠道发炎且患者可能出现严重腹泻）、肺炎，甚或其他改变（如肝功能）。我们如何了解哪些治疗选项最适合？部分可能会考虑下一代抑制剂，因为即使我们讨论某个靶点，每种药物都是不同的。临床试验的部分评估是——即使这是一个有效的靶点——我们如何使药物对患者更安全？



幻灯片 65. 通过 Bcl-2 抑制靶向抗细胞凋亡

Idelalisib 和 ibrutinib 是两种靶向信号传递通路的药物。如果您考虑每个细胞吸收周围物质从而生长和存活，我们称之为信号传递。慢性淋巴细胞白血病细胞尤其依赖您的身体进行信号传递。Ibrutinib 和 idelalisib 的作用可阻断该信号传递，并将细胞从淋巴结和骨髓推入血液。这就是为什么开始服用这些药物的患者得到的结果是白细胞计数上升之后细胞死亡。



幻灯片 66. venetoclax

Venetoclax 不同于这两种药物。虽然它是一种靶向药物，但它不作用于信号传递；其作用于细胞凋亡。我们体内的大多数细胞（并非全部，而是许多）会在一段时间后死亡。这些细胞不会自行死亡，我们的身体通过一个称作细胞程序性死亡的过程控制细胞死亡，然后新的细胞取而代之。在慢性淋巴细胞白血病中，过度信号传递告诉细胞存活，而且这也是疾病细胞在某些患者中随着时间进展而累积的原因。Venetoclax 的作用是改变平衡，这样疾病细胞转入死亡期或细胞程序性死亡期。

当 venetoclax 最初在临床试验中进行测试时，与其他药物的其他差异之一是在消灭 B 细胞方面的缓解深度。这张幻灯片上是许多不同剂量，因为在 I 期试验中，目的在于寻找有效的安全剂量；然后在随后试验中，目的在于评估药物的有效程度及其相比其他药物的功效。在首个试验中，有前景的是，在骨髓受累方面，消灭了某些患者的大多数疾病细胞。

CLL frontline or relapsed/refractory treatments: considering toxicities

chemoimmunotherapy

Toxicity varies by regimen

- Cytopenias
- Infections
- Autoimmune complications
- Clonal evolution
- Second Malignancies including MDS/AML

<div style="text-align: center; border: 1px solid red; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">ibrutinib</div> <p>bleeding risks</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ phase I/II Studies: ICH: 2% ▫ followup (3yr): 7% gr 3 <p>cardiovascular risks</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ a fib: range up to 16% ▫ HTN <p>other</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ GI/diarrhea ▫ rash ▫ arthralgia/arthritis ▫ infections 	<div style="text-align: center; border: 1px solid red; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">idelalisib</div> <ul style="list-style-type: none"> • cytopenias • LFT abnormalities • colitis (diarrhea) • pneumonitis • drug-drug (CYP3A) • infections 	<div style="text-align: center; border: 1px solid red; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">venetoclax</div> <p>tumor lysis</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Can be rapid ▫ dose ramp up & hospitalization needs <p>cytopenias (gr 3/4)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ neutropenia (41%) ▫ anemia (12%) ▫ thrombocytopenia (12%) <p>other (all grades)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ diarrhea (52%) ▫ nausea (47%) ▫ fatigue (40%)
---	---	---

NEJM. 2014;371:213
 Blood. 2014;124:3829.
 Blood. 2015;125:2497
 Leukemia&Lymphoma. 2015;56:277. NEJM. 2016;374:311. Please do not copy or utilize slides for anything other than personal use without written permission from the author.

幻灯片 67. CLL 一线或复发性/难治性治疗: 考虑毒性

总之, 我认为开始治疗的患者的关键在于尝试了解和分类预期的副作用及其可能性和他们可能出现的时间。例如 **ibrutinib** 治疗时, 治疗早期预期的副作用有哪些, 相比以后发作的病症? 虽然介绍所有副作用不在本演讲的范围以内, 但在这张幻灯片上也对其进行了总结。我想说, 这是我向每个患者介绍的部分内容, 因为我们预期在治疗早期会出现副作用, 然后改善, 另外还有其他我们始终需要注意的事件 (例如, **ibrutinib** 治疗时, 出血或房颤等)。 **Idelalisib** 治疗时, 如我前面所讲, 我们需要注意结肠炎或肺部炎症。 **Venetoclax** 治疗时, 我们必须非常谨慎, 尤其是在初始治疗期, 是否出现淋巴结肿大。我们需要确保我们可以安全地使用这种药物, 因为在快速杀死肿瘤细胞时会出现所谓的肿瘤溶解综合征。此清单并不全面。作为一个提示, 患者应该咨询他们的医疗团队或药剂师, 以了解内容有时可能令人畏惧的清单 (如果您了解药物信息并看到副作用清单), 因为很难在可能性或出现时间的背景下列出该清单。

CLL frontline or relapsed/refractory treatments: considering toxicities

chemoimmunotherapy

Toxicity varies by regimen

- Cytopenias
- Infections
- Autoimmune complications
- Clonal evolution
- Second Malignancies including MDS/AML

<div style="text-align: center; border: 1px solid red; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> ibrutinib </div> <p>bleeding risks</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ phase I/II Studies: ICH: 2% ▫ followup (3yr): 7% gr 3 <p>cardiovascular risks</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ a fib: range up to 16% ▫ HTN <p>other</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ GI/diarrhea ▫ rash ▫ arthralgia/arthritis ▫ infections 	<div style="border: 1px solid blue; border-radius: 10px; padding: 10px; background-color: #e0f0ff; margin-bottom: 5px;"> <p>What is comprehensive physical, emotional, and financial toxicity of each of these regimens?</p> </div> <div style="text-align: center; border: 1px solid red; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> idelalisib </div> <ul style="list-style-type: none"> • cytopenias • LFT abnormalities • colitis (diarrhea) • pneumonitis • drug-drug (CYP3A) • infections 	<div style="text-align: center; border: 1px solid red; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> venetoclax </div> <p>tumor lysis</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Can be rapid ▫ dose ramp up & hospitalization needs <p>cytopenias (gr 3/4)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ neutropenia (41%) ▫ anemia (12%) ▫ thrombocytopenia (12%) <p>other (all grades)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ diarrhea (52%) ▫ nausea (47%) ▫ fatigue (40%)
---	---	---

NEJM. 2014;371:213
 Blood. 2014;124:3829.
 Blood. 2015;125:3497
 Leukemia&Lymphoma. 2015;56:277. NEJM. 2016;374:311. Please do not copy or utilize slides for anything other than personal use without written permission from the author.

幻灯片 68. CLL 一线或复发性/难治性治疗: 考虑毒性

最后, 我认为我们从这些副作用中吸取教训很重要, 最初可通过临床试验的记录。但我们和患者的讨论及鉴定的变异越多, 我们可能发现的副作用越多。其中有的不影响患者, 但有的非常重要。然后, 尤其继续治疗时, 我认为很重要的一点是, 了解我们在某些非身体方面的或不可见的但确实存在的副作用, 促使我们思考怎样做才能对患者有益: 治疗的情感和财务毒性。

ibrutinib and idelalisib: understanding toxicity

Table 3. Most common reasons for kinase inhibitor (KI) discontinuation in patients who have discontinued ibrutinib or idelalisib.

	Ibrutinib	Idelalisib
Toxicity	51% (n=73)	52% (n=18)
CLL Progression	28% (n=40)	31% (n=11)
Richter's transformation	8% (n=11)	6% (n=2)
Cellular therapies (CAR T cells or allogeneic SCT)	2% (n=3)	0% (n=0)
Unrelated death / Other	11% (n=16)	11% (n=4)

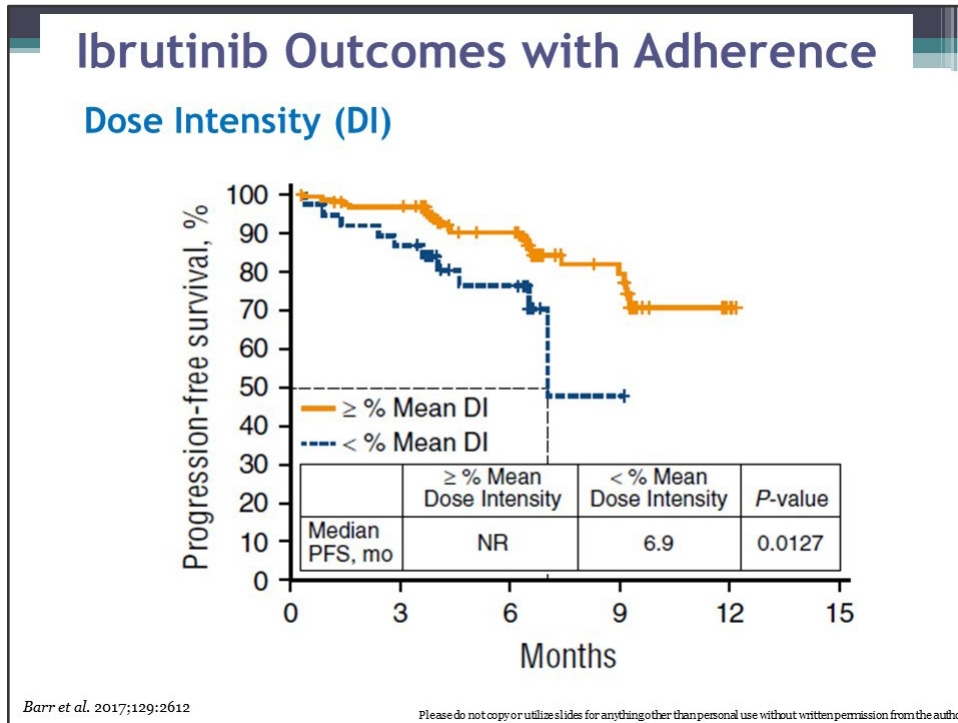
***note this are reasons for discontinuation, not discontinuation rates**

***KI=kinase inhibitor (ibrutinib and idelalisib)**

Mato et al. *Blood*. 2016;128:2199

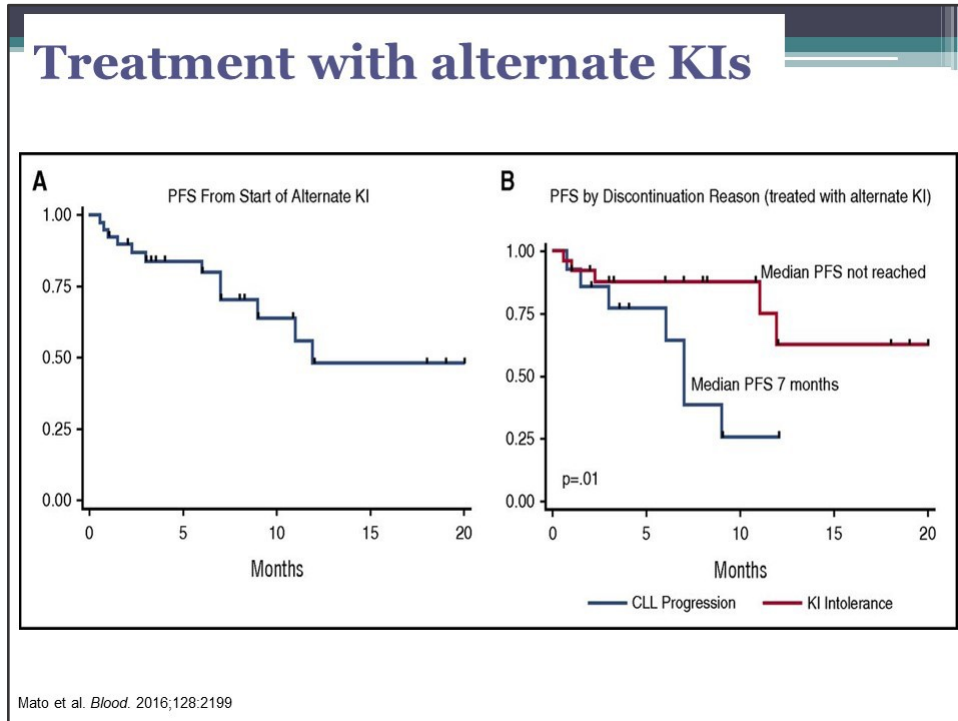
幻灯片 69. ibrutinib 和 idelalisib: 了解毒性

这是来自至少一项研究的数据，其突出了副作用的影响。这不是停止药物的患者比例，而是由于副作用而停止药物的患者比例，而且此数据显示副作用是时间减半的原因。同样，这也是我们需要为患者关注和改善的地方。



幻灯片 70. Ibrutinib 功效和依从性

对于服用这些药物的患者，——至少使用 **ibrutinib** 和 **idelalisib**——剂量强度（换言之，每天服用药物的患者）非常重要。这项研究评估了由于副作用或其他原因显著影响剂量的患者。其显示如果您在治疗过程中停止服药一段时间，则出现疾病进展的可能性更大。



幻灯片 71. 替代激酶抑制剂 (KI) 治疗

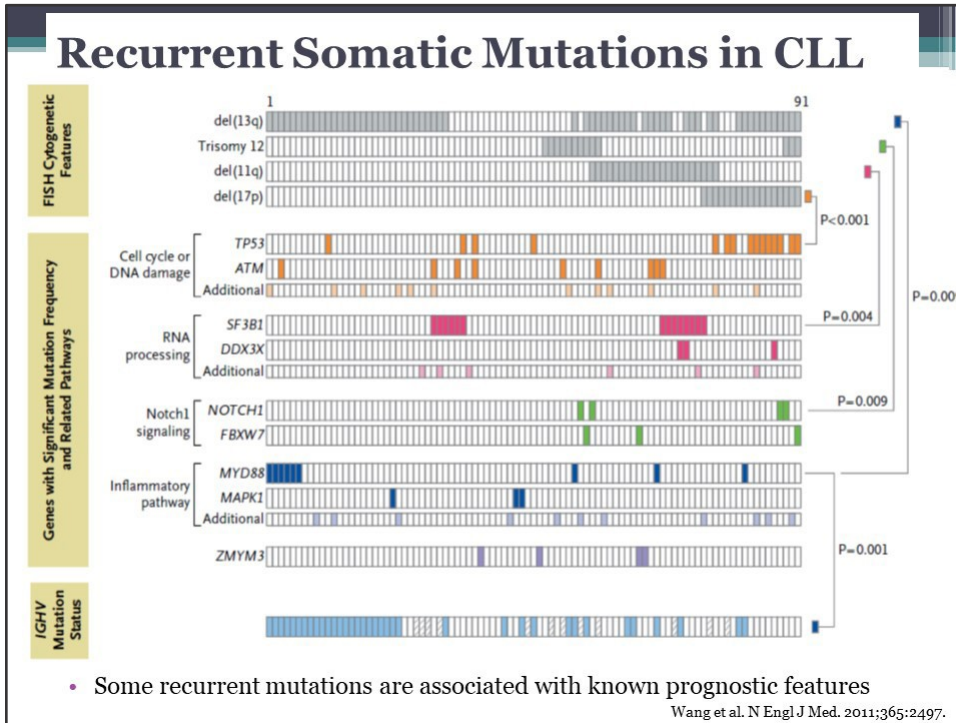
尽管如此，希望是，对于出现这些副作用的患者，如果他们改用不同的药物（因为它们靶向不同的物质，至少是批准的药物），他们仍然可以实现良好的治疗应答。这张幻灯片，如果您看到这条红线，显示改用其他药物的患者——由于他们所服用的药物的副作用——很可能对替代药物应答。

Moving Forward: Novel genomic/molecular risks and Minimal Residual Disease (MRD) in CLL

Please do not copy or utilize slides for anything other than personal use without written permission from the author.

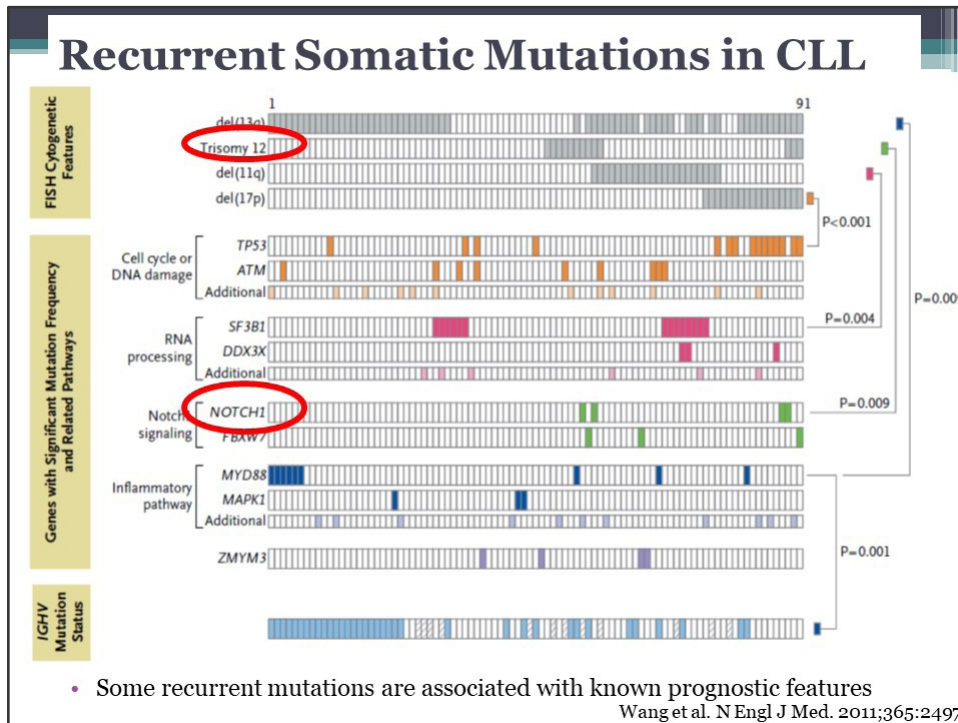
幻灯片 72. 不断发展: CLL 中新的基因组/分子风险和微小残留病 (MRD)

综上所述,我想就这些治疗讲几点,因为它们不断发展并引入一些术语。我还想强调,这些仍然都是临床试验的一部分;它们不属于常规检查和过程。但它们很令人兴奋,有希望让更多地向患者提供,以及为患者提供更多信息,并改进治疗。



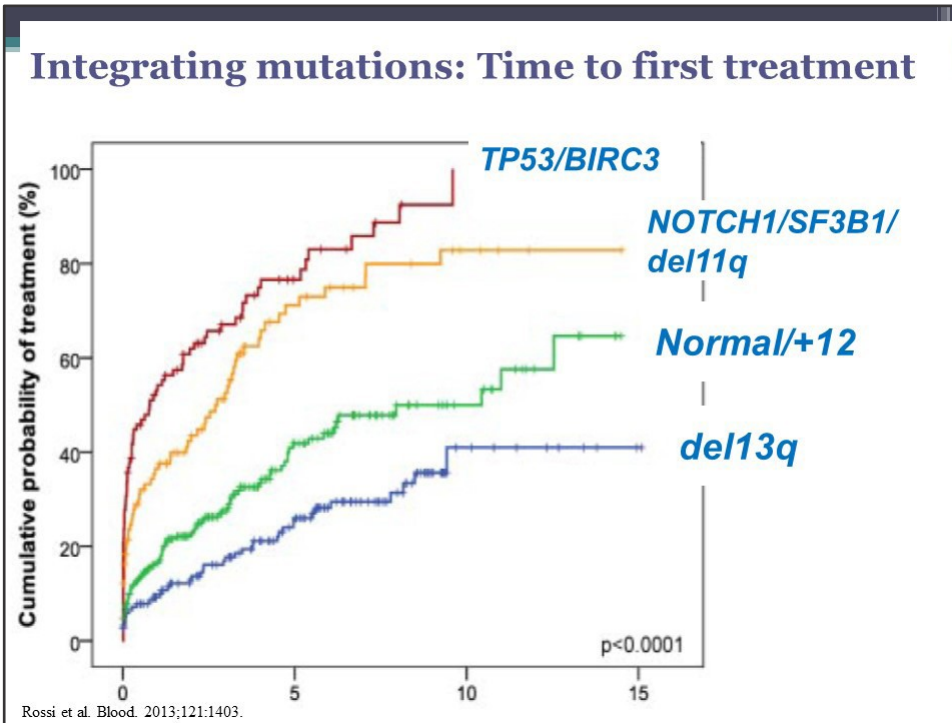
幻灯片 73. CLL 中复发性体细胞突变

这张幻灯片很全面，但我想强调的是——对于参与试验的患者，由于技术变革和研究改变——不是使用更基本的工具来评估染色体缺失或插入，研究者能够开始分析慢性淋巴细胞白血病的突变及其与其他方面的差异。基于此，除了 TP53 还发现了一些其他关键突变，如 NOTCH 和 SF3B1。



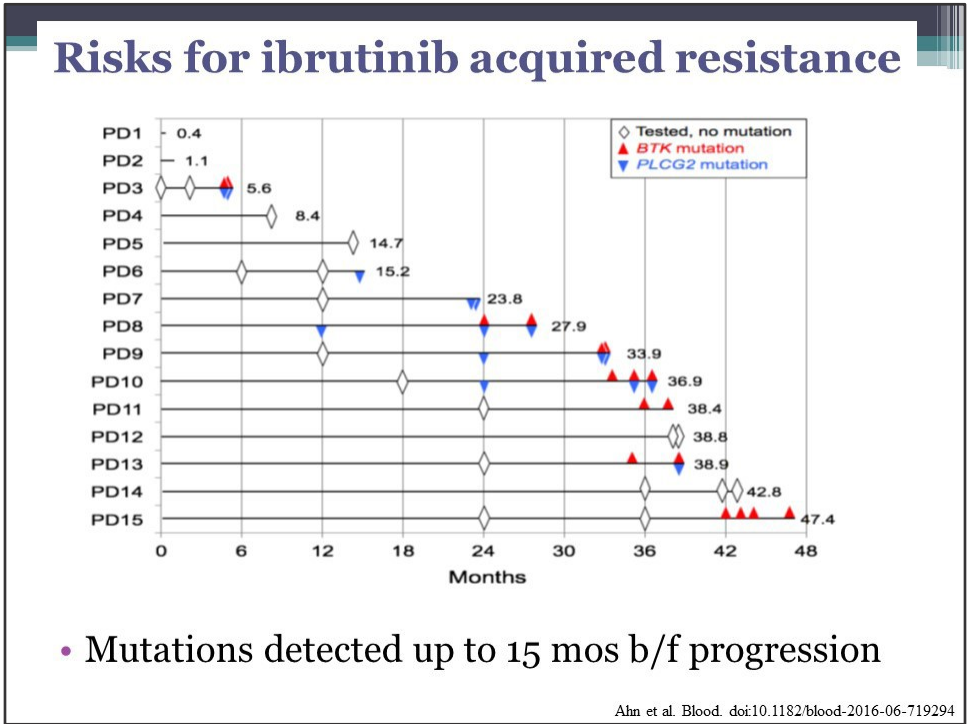
幻灯片 74. CLL 中复发性体细胞突变

其中一些与已知的异常相关。例如，NOTCH 往往发生在有三倍体 12 的患者，即右侧显示有色条线。



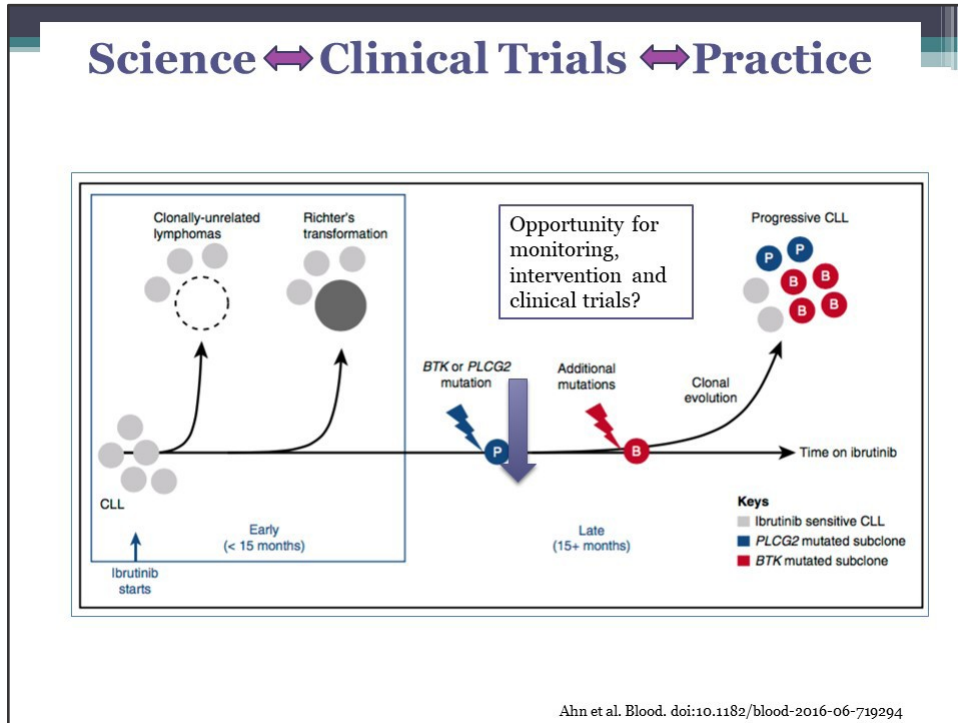
幻灯片 75. 整合突变: 初始治疗时间

除了这些相关性, 它们还改变治疗方面的信息。例如, 这张幻灯片显示患者和需要治疗的可能性及时间。如果我们将部分这些突变与我们通过 FISH 检查了解的信息相结合, 可以帮助我们了解关于治疗结果的期望, 然后可能还有助于我们提出治疗建议。但大多数这类检查通常不可用, 而且我们没有长期随访数据。我要评论的是, 在我诊视的接受 NOTCH 检查的患者中, 我认为进行的检查经常提供背景信息。但需要重复说明的是, 我们需要识别关于患者生存时间或他们对治疗的应答程度的任何信息是历史数据。大多数患者尚未接受过我们今天可用的新药治疗, 而且我们希望这些新药会改变结果。



幻灯片 76. Ibrutinib 获得抵抗性风险

我认为，有效研究的其他方式之一是我们不断了解如何识别治疗抵抗性并可能予以干预，原因是患者参与临床试验，。虽然某些患者由于毒性需要在研究中停止治疗，另一些患者是由于耐药性——即慢性淋巴细胞白血病在 ibrutinib 治疗中出现耐药性。这张幻灯片强调的是不同患者的治疗时长，以及发现这些抵抗性突变的时间。

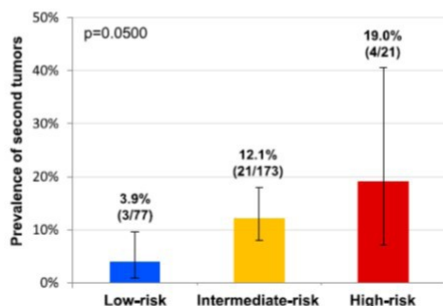


幻灯片 77. 科学 ↔ 临床试验 ↔ 实践

本研究的作者强调的是这可能是监测机会——即您可能仅在一些细胞中发现疾病，而且您可以通过另一种治疗干预，以尝试消灭该克隆。

Recognizing power of disease biology (biomarkers) vs therapy in adverse events

- In very favorable risk FCR-treated CLL, life expectancy matched normal general population
- Richter's syndrome still diagnosed in ibrutinib treated patients (including frontline)



Blood. 2015;126(16):1921

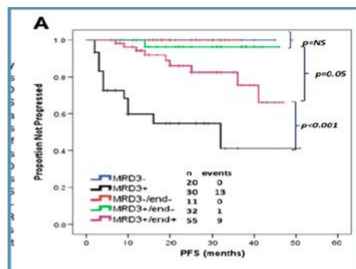
幻灯片 78. 识别疾病生物学的作用（生物标志物）与不良事件的治疗

同样，但我想强调的是，即使在使用 FCR 治疗的疾病的有利风险情况下，患者出现第二癌症的风险类似于一般群体，然而 Richter 综合征（是指慢性淋巴细胞白血病转变成更具侵袭性的淋巴瘤）仍见于接受 ibrutinib 治疗的患者。我认为，这里的关键事情不仅仅是治疗导致这些并发症；我认为我们还需要了解疾病的差异。

MRD neg & durable responses

• MDACC FCR: MRD marrow

- Treated for 3-6 cycles, MRD bone marrow assessed at each
- PFS similar by ending MRD status
 - 3 vs 6 cycles (didn't matter how much to get there)



JCO. 2012;30:980-988.
Blood. 2014;123:3727-3732.
Blood. 2015;126(16):1921-1924
Blood. 2016;127(3):303

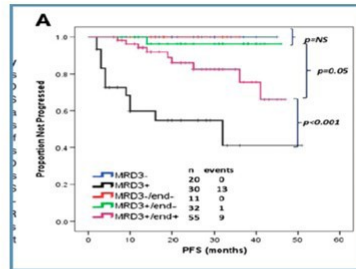
幻灯片 79. MRD 阴性和持久反应

我想介绍的最后一点是微小残留病 (MRD)。它取决于所用的检查方法，但这基本上是一种评估患者体内有多少疾病的方法。在大多数情况下，通过流式细胞术进行此检查（或在历史上这样），使用大细胞样本，但还有其他检查方法。现在，仍然需要进行研究，但我们希望它可能是一种显示患者在多大程度上对治疗应答并可维持应答的标志物。最后，我们希望拥有一种方法，了解患者在达到一个基于 MRD 检查结果的目标之后，何时可以停止治疗。

MRD neg & durable responses

• MDACC FCR: MRD marrow

- Treated for 3-6 cycles, MRD bone marrow assessed at each
- PFS similar by ending MRD status
 - 3 vs 6 cycles (didn't matter how much to get there)



• CLL8: MRD on blood & marrow

- Post treatment “low” MRD associated with longer PFS and OS
 - FCR vs. FC (didn't matter what to get there)
 - *But* more “low” MRD pts in FCR

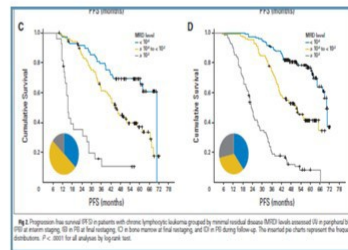


Fig 2 Progression-free survival (PFS) in patients with chronic lymphocytic leukemia grouped by minimal residual disease (MRD) levels assessed in a peripheral blood PFS at interim analysis, OS at final analysis, CR in bone marrow at final analysis, and CR in PB during follow-up. The unpaired p-values represent the log-rank test. PFS, progression-free survival; OS, overall survival; CR, complete remission. *P < .05; †P < .001 for all analyses by log-rank test.

JCO. 2012;30:980-988.
 Blood. 2014;123:3727-3732.
 Blood. 2015;126(16):1921-1924
 Blood. 2016;127(3):303

幻灯片 80. MRD 阴性和持久反应

我不会讲解所有细节，只强调微小残留病成为一个重要标志物的原因。在某些经典研究中——例如，接受 FCR 方案治疗患者——如果他们达到某个水平无法通过 MRD 检查探测到疾病，则他们是否接受 3 或 6 个周期的治疗无关紧要，重要的是他们达到了这个水平。您为达到这个目标接受了多少治疗也不重要。在另一个患者接受 FCR 或 FC（氟达拉滨和环磷酰胺，但无利妥昔单抗）治疗的研究中，如果他们达到了很低水平的微小残留病且表现良好，则他们接受什么治疗方案无关紧要。他们为达到这一水平而接受哪些治疗不重要，这再次突出了 MRD 状态作为一个试验终点的重要性。

BCR/BCL2 Inhibitors: CRRs and MRD

- **Ibrutinib:**

- Rel/Ref CRs: 0, 2%, 7%, 12%
- Frontline CRs: 14%
(23%-longer follow up)
- MRD: ? As monotherapy

- **Idelalisib + rituximab:**

- Rel/Ref CR: 0%
- Frontline CRs: 19%
- MRD: ? As monotherapy

Brander et al, iwCLL 2017
Lancet Oncol 2017; 18: 230

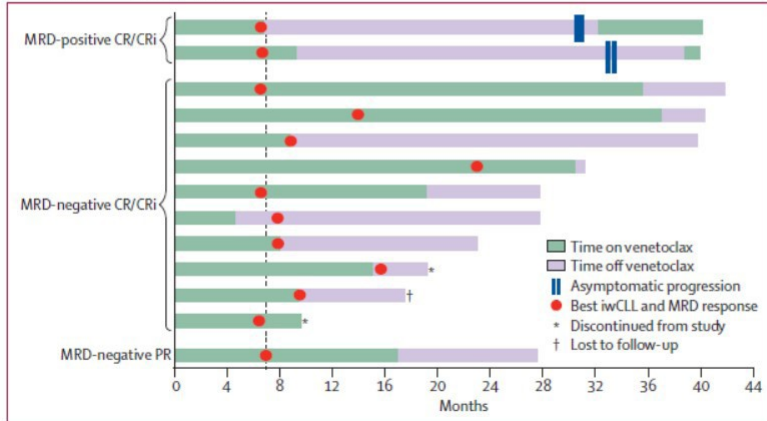
幻灯片 81. BCR/BCL2 抑制剂: 完全应答率 (CRR) 和 MRD

虽然这些是有前景的药物——迄今作为单一疗法（单药治疗）——这张幻灯片显示使用它们时完全应答率和 MRD 结果很低，而且这促使我们评估用于联合治疗的其他药物。临床治疗之一是评估 **venetoclax** 和 **rituximab** 联合治疗。这在临床试验的背景下，如果患者达到微小残留病阴性状态，他们可以停止治疗。

BCR/BCL2 Inhibitors: CRRs and MRD

• Venetoclax + rituximab (n=49):

- Ability to stop therapy in CR or MRD-negative status and maintain
- MRD- rate: 59%



Brander et al, iwCLL 2017
Lancet Oncol 2017; 18: 230

幻灯片 82. BCR/BCL2 抑制剂: CRR 和 MRD

这张幻灯片上蓝线显示的是患者在不再参与研究并表现良好后接受监测。如我所讲，这是临床试验的一部分，但我认为它强调了虽然我们能够通过化疗药物达到这个水平并有相关毒性（可能不是通过它们，而是联合疗法，或通过耐受更好的下一代抑制剂），我们可能会实现这一点。

Thank you for your
attention, and thank
you to our patients
and care team
members



www.pbs.com; national library of medicine

Danielle M. Brander, MD

Assistant Professor

Duke University

Division of Hematologic Malignancies & Cellular Therapy



幻灯片 83. 谢谢

我想再次感谢 LLS，同时感谢大家的参与。我特别想感谢信任我为他们提供医疗服务的患者，当然还有参与临床试验的患者。我讲完了，现在我们有机会来回答问题。

Living with Chronic
Lymphocytic Leukemia (CLL)



Q&A Session

Ask a question by phone:

- Press star (*) then the number 1 on your keypad.

Ask a question by web:

- Click "Ask a question"
- Type your question
- Click "Submit"

Due to time constraints, we can take only one (1) question per person. Once you've asked your question, the operator will transfer you back into the audience line.

Wednesday, July 12, 2017

幻灯片 84. 问答环节

Lizette Figueroa-Rivera:

非常感谢, Brander 博士详实的讲解。现在, 我们进入我们课程的问答部分。

我们将从网络听众那里听取第一个问题。Brander 博士, Mark 询问 CAR-T 细胞疗法有关的状态和信息, 以及其对观察和等待中的患者的可用性。

Danielle Brander 博士:

很高兴提出一个关于 CAR-T 细胞疗法的问题, 因为在编制这次讲话时, 我尝试侧重于临床试验及可用的治疗, 但免疫疗法和评估全新的疗法也非常令人兴奋。但这次讲话可能设计全面的内容。

即使在慢性淋巴细胞白血病治疗中, 有不同类型的 CAR-T 细胞疗法。但基本观点是: 使用患者的自身细胞进行治疗, 因为免疫系统细胞不仅作用于感染, 还很好地作用于系统的异常细胞。开发 CAR-T 细胞疗法的过程是, 从患者身上采集 T 细胞, 然后改变这些细胞, 从而使其作用于白血病细胞。当然, 它们仍可作用于正常细胞。这种疗法很有前景, 尤其适用于其他治疗无效的患者。

如我所讲, 强调的关键点在于当前的 CAR-T 细胞疗法不同于原始疗法。还有许多正在开发的不同类型。但和任何新出现的疗法一样, 在全面了解该疗法的风险之前(例如, 用于不需要治疗或可能不需要治疗的患者), 此时治疗风险可能远超效益。我们对这种及其他疗法的希望是, 如果他们更安全, 那么不使用它们治疗最高风险的患者(其他治疗失败的患者), 它们足够安全——在风险与效益评估方面——用作更早的治疗。但我认为, 我们距离使用这种治愈患者还很远, 尤其是如果我们不知道他们需要治疗。但这是一个非常有前景的新兴的治疗选项。

Lizette Figueroa-Rivera:

谢谢您。好, 我们将从电话受众那里听取下一个问题。

接线员:

谢谢您。下一个问题来自 Florida 的 Alfredo。请说出您的问题。

Alfredo:

下午好。我简单说一下。我大约 5 个月之前开始 **ibrutinib** 治疗, 现在我表现良好。我的问题是, 我是否应该等到不再有药效才行, 因为这可能要一两年, 没人知道。或者我是否应该了解 **CAR-T** 治疗选项? 我怎样和医生一起决定这种事情?

Danielle Brander 博士:

关于 **ibrutinib** 应答, 如我前面所讲, 您可以在淋巴结中看到明显的初始应答, 而且此时白细胞计数通常会升高。但最佳应答可能还需要时间。换言之, 如果我们说到完全应答水平, 对于某些患者, 其可能会在治疗开始后平均 22 个月出现, 或者可能需要更长时间。我认为, 就像 **CAR-T** 疗法有关的第一个问题, 回答您的问题需要了解您可能拥有的其他风险因素。对于接受 **ibrutinib** 作为初始治疗的患者, 而且他们拥有更有利的风险情况, 其中大多数患者在数年后继续对治疗应答且表现良好。但某些患者接受了 4 或 5 或 6 种不同的治疗, 而且拥有已知的 **TP53** 突变和许多染色体改变, 这类患者——接受同一药物治疗——具有更高的复发风险。有一些临床试验适用于某些患者, 他们接受 **ibrutinib** 治疗并在一段时间后进入治疗应答的平台期, 但有很高的疾病进展风险。但接受更早治疗的患者部分现已接受多年 **ibrutinib** 治疗。如果您是这类患者, 可能不适合。大多数临床试验都这样——即如果某个患者属于有利风险类别, 且接受更早的治疗, 则临床试验可能不适合他们。了解您的风险情况及相关的治疗预期将有利于和您的医生讨论, 以了解您是否面临更高的进展风险, 以及您的治疗应答是否处于平台期。

Lizette Figueroa-Rivera:

感谢提问, 我们还有其他一些关于 **ibrutinib** 的问题。Carl 问: 我在四月之前由于副作用而停止服用 **Imbruvica**®, 但我的血细胞计数继续改善。我不知道它为什么改善。另外 Alissa 问, 患者实际上可以接受多长时间的 **Imbruvica** 治疗?

Danielle Brander 博士:

我先说一下您可以接受多长时间的治疗。最初关于 **ibrutinib** (现在的称呼) 的临床试验室在 2009 年、2010 年及以后。有的患者已接受很多年治疗, 但每个患者都不同。我们知道某些副作用在第一年出现。对于最多出现不耐受性的患者实际上出现在早期, 尽管我们始终需要注意副作用, 如出血和血压升高。在许多情况下, 在第一或二年后, 对于此时耐受药物的患者, 我们可以帮助他们继续耐受。迄今, 只要患者耐受药物并对其应答, 就没有理由不让他们继续治疗。

我猜, 一个向前思考的问题是: 如果患者药物应答良好, 即使达到这一水平需要数年, 是否有任何患者 (这是一个临床试验, 因此我们可以获得更多数据), 最终, 患者是否能够使用 **ibrutinib** 联合治疗或单药治疗并达到可以停止治疗的水平? 我们还没到这一步要了解何时停止治疗才安全。

当我说“患者无法耐受”时, 我不希望暗示患者可以选择耐受的疗法。虽然 **ibrutinib** 使无法接受化疗的患者更好地耐受治疗, 但 **ibrutinib** 确实有副作用。我们试图了解的部分信息是, 就像慢性淋巴细胞白血病的其他方面一样, 患者间有差异。为什么有些患者几乎没有副作用且感觉不断好转, 然而有些健壮、健康、年轻的患者出现许多无法耐受的副作用? 这是药物对他们无效, 而非他们选择不忍受副作用以耐受药物。

在您的血细胞计数改善方面, 它取决于您指的计数程度以及您多久之前开始服用 **ibrutinib**, 因为在最初 3 个月, **ibrutinib** 会使白细胞计数升高。如果这个问题与白细胞计数有关, 有时当您停止服用 **ibrutinib** 时 (如果在初始阶段尝试推出细胞, 而且白细胞计数升高), 那么当您停止服用 **ibrutinib** 时, 我通常看到 (初始阶段的患者) 白细胞计数再次下降, 因为基本上疾病细胞会从血液至淋巴结中再生。当我说 **ibrutinib** 使白细胞计数升高时, 不是指产生更多白血病细胞, 而是将细胞从一个地方推到另一地方。

有些患者服用时间更长, 而且例如 (如果他们在血液、骨髓或其他地方有许多疾病细胞, 而且可能未接受许多既往治疗), 这些细胞被杀死后, 慢性淋巴细胞白血病的再生可能没有这么快。可能有一个立即开始治疗的理由 (尽管我当然不会强迫患者直至他们出现症状)。某些患者在治疗期间会停止一段时间。

Lizette Figueroa-Rivera:

谢谢您。好, 我们将从电话受众那里听取下一个问题。

接线员:

下一个问题来自 Florida 的 Rebecca。请说出您的问题。

Rebecca:

非常感谢您让我提问。我代表我的妈妈提问，她出现了 11q 缺失，因此她患有淋巴结病。但她感觉很好，感谢上帝，她表现很好，同时也在进行监测。医生告诉她出现脾脏肿大。我们的问题是，没有盗汗或任何类似事件，但出现淋巴结肿大和脾脏肿大，她是否可以继续仅进行监测，或者您是否倾向于开始治疗？

Danielle Brander 博士:

谢谢提问。有两点，一点是对您问题的直接回答，然后另一点是您的问题涉及对未来的希望。

第一点我想澄清的是，描述脾脏肥大传达的信息是什么，因为基于 CAT 扫描（从顶部到底部测量）的正常脾脏大小可能因医疗中心而异，它们对正常大小的定义不同。例如，在我工作的中心，从顶部到底部 13 厘米（所有测量单位都是厘米）是最大长度，再长就是肿大。但您可以想象，每个人都不同，因此脾脏大小根据性别也不同，而且实际上不同种族也不同。如果进行检查，感觉脾脏肿大不同于基于 CAT 扫描分类为脾脏肿大。大多数因某个原因进行 CAT 扫描的患者或是脾脏突出，或是脾脏肿大。

同样，在身体检查过程中可以感到淋巴结，或者可基于 CAT 扫描对其进行检查。突出的淋巴结可能在 0.8 厘米以上，而肿大的在 1.5 厘米以上。但如果没有症状，单纯尺寸通常无法确定是否需要治疗，除非尺寸非常大。

我想澄清的是，对于您妈妈的情况是否是基于影像学检查或身体检查。我的一般拇指规则（而且是 iwCLL 指南中规定的脾脏规则）是在您的肋骨以下超过 6 厘米。

我想强调的第二点是关于 11q 缺失——其在历史上仅次于 17p 缺失被视为更高的风险，因为它也不对化疗应答，而且治疗时应答时间往往更短。数月之前和数周之前，某些参与实施评估接受 ibrutinib 治疗的患者的临床试验报告，11q 缺失不再是应答失败或应答时长的一个标志物。因此，这强调了这一因素不会改变是否立即治疗的决定，但对于某些以前不利的标志物，它给了我们希望，即进入靶向不同物质的药物时代，并且通过新药我现在会看到不同的治疗应答。

Lizette Figueroa-Rivera:

谢谢您。好，我们将从网络受众那里听取下一个问题。Michael 问：您说年龄可影响对治疗的应答程度。它是否也影响疾病在体内的进展程度？

Danielle Brander 博士:

问得非常好。实际上还有评估相反想法的研究，即年轻慢性淋巴细胞白血病患者可能进展更快。但迄今，我们还没有任何具体的证据显示进展率不同。在过去，年龄较大的患者疗效不好，部分原因是我们需要减少治疗剂量或删掉部分治疗，因为随着我们年龄增大，我们的肾脏功能降低，因此必须以不同方式管理治疗。

随着不断发展，我认为将发生的改变是——如果我们了解如何改善这些药物的给药方式，或者我们可能有下一代药物可用（我还没有机会介绍这方面的信息，例如 acalabrutinib 与 ibrutinib）——希望年龄将不再是影响耐受和接受最佳治疗能力的问题。

Lizette Figueroa-Rivera:

谢谢您。好，我们将从电话听众那里听取下一个问题。

接线员:

谢谢您。下一个问题来自 California 的 Barry。请说出您的问题。

Barry:

谢谢。我服用 ibrutinib 大约 9 个月了，它很有效，但我的血小板计数非常低。我想知道是否有可使血小板计数升高的有效治疗。他们尝试了几种方法，但我想全面了解这个问题。

Danielle Brander 博士:

谢谢提问。要全面了解这个问题，我将血小板计数偏低分为几个类别。

正常血小板计数约为 150,000。在治疗方面, 偏低是指小于 100,000。但对于接受过慢性淋巴细胞白血病既往治疗的患者, 血小板计数可能永远无法恢复正常水平, 因为某些化疗肯定会使血小板计数降低。

当我们讨论属于风险因素的血小板计数时(通常是出血风险, 我们有时需要进行输血治疗), 我们是指很低的水平, 如小于 10,000。Ibrutinib 治疗时, 我希望血小板计数会高一些, 因为 ibrutinib 的作用方式类似于阿司匹林, 而且可以干预血小板粘附的方式。

但 ibrutinib 虽然不像化疗药物那样, 它确实也会降低血小板计数。对于接受过化疗的患者, 您知道每个周期治疗时, 有时血小板计数会降低很多。Ibrutinib 通常不会使其降得很低, 但该药物会使其降低一些, 例如保持在 7 万或 8 万或 9 万的范围。

不像红细胞计数偏低或血红蛋白浓度偏低, 您可查找具体缺陷——即营养缺陷或其他方面——没有口服补充剂可增加血小板计数。有药物可刺激血小板产生, 但通常这适用于极端情况, 即血小板处于我们所说的更低水平。

要直接回答问题, 我会说本质上没有适合个体增加血小板水平的治疗方法。但我会尝试根据血小板计数偏低时的水平正确看待这个问题, 因为偏低一点的水平可以耐受。

我想说的最后一点是, 在最极端的情况下, 有时慢性淋巴细胞白血病患者的免疫系统可以降低他们的血小板计数, 而且使其达到很低的水平。这是一个完全不同的话题, 因为我们在这种情况下会通过类固醇或 rituximab 等药物靶向免疫系统, 而且这将不合常规。

Lizette Figueroa-Rivera:

谢谢您。从互联网受众接听下一个问题。Nancy 问: 您怎样认为下面这两个临床试验有很大前景? 第一个是使用绿茶提取物, 在 Mayo Clinic 进行的, 第二个是姜黄素、姜黄和 Bioperine (胡椒碱) 方案, 之后是维生素 D3 方案。

Danielle Brander 博士:

通常, 我认为我们都能获得补充剂的潜在效益——绿茶或姜黄或其他物质。迄今, 这些物质大多数都在尝试延缓疾病进展的背景下进行研究和评估。

绿茶研究是由 Mayo Clinic 的 Shanafelt 博士领导的, 评估了一个每天服用两次的特殊绿茶配方。这通常限制于处于早期 Rai 阶段的患者, 其疾病未明显进展, 而且还不需要治疗。大多数患者对其整体耐受良好。但任何补充剂都会与其他药物相互作用。在很少情况下, 它们可以导致肝功能检查异常甚或肝衰竭。我还见过皮疹。然而, 如我所讲, 我见过它们与其他药物的相互作用。

对于处于疾病最早期并希望了解风险的患者, 我要说的是, 根据研究, 确保说明书上指明它是脱咖啡因的。临床试验评估了每天两次服用两片补充剂。如果其中含有一点咖啡因, 副作用可能类似于高水平的咖啡因。此外, 如我所讲, 请务必咨询您的医生或药剂师, 因为它可以与其他药物相关作用。因此, 底线是, 希望更多的临床试验研究这些补充剂, 从而我们将有更多信息。但如果您要服用补充剂(在我和患者讨论它时), 我们只希望患者通过尽可能安全的方式使用, 监测他们的实验室检查结果, 确保他们不要服用任何不良相互作用的药物。对于开始治疗的患者, 通常我的建议是不要服用这些补充剂, 因为存在已知的相互作用, 在这种情况下, 它们可潜在造成伤害。

Lizette Figueroa-Rivera:

谢谢您。好, 我们将从电话听众那里听取下一个问题。

接线员:

谢谢您。下一个问题来自 Washington 的 David。请说出您的问题。

David:

谢谢您。在三个周期的苯达莫司汀和 Rituxan® 治疗失败后, 下一个最佳治疗是否是 ibrutinib? 另外我有一个关于生物吸收率的问题: Ibrutinib 有关的医学文献显示我应该停止饮用葡萄柚汁, 因为它增高生物吸收率, 为什么? 它建议我们不应该减少 ibrutinib 的剂量并使用葡萄柚汁来增加有效性, 对吗?

Danielle Brander 博士:

很好的问题，两个我都将回答。首先，关于无效的化疗选择，通常我认为，如果未在这轮治疗之前评估标志物——我不确定这是否是您的初始治疗或您之前未接受过治疗。但当然，应该进行 FISH 和 TP53 检查，以确保您之前了解的标志物没有改变。因为这将显示——根据您的标志物情况——您的风险和 ibrutinib 长期有效的可能性。它将有助于确定您是否应该考虑临床试验。它有时还可以提示在特殊情况下讨论 ibrutinib 与 venetoclax 选项。但此时这是一个高度个性化的讨论。

Venetoclax 刚在美国被批准用于治疗有 17p 缺失和既往治疗的慢性淋巴细胞白血病患者。但对于我诊视的有 17p 缺失的患者，要根据他们风险情况进行讨论，因为该讨论取决于他们相比骨髓受累是否有更多肿大的淋巴结，或反之亦然，因为这会改变治疗和潜在治疗应答的风险。但通常，我认为如果苯达莫司汀- rituximab 联合治疗无效，则重复标志物检查，并考虑非化疗治疗，这将是您的正确选择。

关于吸收率，不推荐葡萄柚、星果和塞维利亚柑橘（许多柑橘果酱中最常用的柑橘）的原因是，由于对生物吸收的影响，无法保持药物水平的一致性。如果您使血液中的药物水平增加，则不仅表示其对疾病有效；还表示可能使药物毒性增加。在 ibrutinib 完全阻断其靶点 BTK 之后，则没有超过该水平的潜在效益。因此关于食物可增加生物吸收率的建议，您没有可变的水平，而且尤其是您没有更高的水平。

我还想补充一点，某些其他药物也是这种情况，这对接受 ibrutinib 治疗的患者很重要。如果您按照处方服用某些抗生素，或尤其是抗真菌药物，请务必咨询您的医生。更高的药物水平可能对您没有效益。药物可能已经完全阻断其可以阻断的白血病细胞，而且您可能只会增加您脱靶毒性的风险。

Lizette Figueroa-Rivera:

谢谢您。我们的最后一个问题来自 Buck 和 Karen。两人的问题都与神经病变有关。Buck 问，慢性淋巴细胞白血病或化疗是否会导致神经病变？Karen 问，怎样预防神经病变？

Danielle Brander 博士:

有某些化疗可以导致慢性淋巴细胞白血病患者出现神经病变。神经病变包括许多不同问题。我们查找常见问题，例如，新出现或未诊断的糖尿病或甲状腺障碍，或者我们进行所有其他可进行的检查。我当然不会对我的患者说是由疾病或化疗导致的，除非他们没有该病症，然后在接受某一已知会导致神经病变的化疗药物或淋巴瘤治疗后出现该病症。相反，我会尽量配合神经科医生（或在您送检样本进行基本实验室检查后可提供帮助的其他医生）诊断神经病变类型，然后从这一点出发尝试确定您的治疗目标。有时，神经病变治疗是指获得有助于减轻神经性疼痛的正确药物。但最终，如果基于实验室检查发现某个潜在病因，则最好针对该病因进行治疗。

Lizette Figueroa-Rivera:

谢谢 Buck 和 Karen，你们提的是今天的最后一个问题。当然非常感谢，Brander 博士，感谢您一如既往地关注患者。

Living with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)



SUPPORT RESOURCES

- **Online chats:** Online moderated chat forums: www.LLS.org/chat
- **What to ask:** Questions to ask your treatment team: www.LLS.org/whattoask
- **Free education materials:** www.LLS.org/booklets
- **Past CLL education programs:** www.LLS.org/programs
- **For information on leukemia:** www.LLS.org/leukemia
- **Information Resource Center:** Speak one-on-one with an Information Specialist who can assist you through cancer treatment, financial, and social challenges.
 - **E-MAIL:** infocenter@LLS.org
 - **TOLL-FREE PHONE:** (800) 955-4572

Wednesday, July 12, 2017

幻灯片 85. 支持资源

我们希望这些讲解信息能够帮助您和您的家人做好以后的安排。

AbbVie、Genentech、Biogen、Gilead、Pharmacyclics 和 Janssen 对本课程提供了支持，同时 Teva Pharmaceuticals 为本课程提供了一项教育奖学金资助。

如果您有任何问题，请在东部时间上午 9 点至晚上 9 点，致电信息专家：1-800-955-4572，或发送电子邮件至 infocenter@LLS.org。信息专家可以回答有关治疗选项的问题，包括临床试验，以及回答您可能会有支持服务方面的其他问题，包括关于治疗的经济援助问题。可按需提供口译。您也可以访问我们的网站 www.LLS.org。

Brander 博士，再次感谢您今天抽出宝贵时间与我们分享。谨代表 LLS 感谢大家参加我们的课程。再见，我们祝您万事如意。