

慢性淋巴性白血病 (CLL) 什麼時候要治療？BTK 與 venetoclax 時代

Chronic lymphocytic leukemia: when to watch, when to treat

林協霆, MD, 內科專科醫師, 腫瘤內科專科醫師

醫療財團法人辜公亮基金會和信治癌中心醫院 腫瘤內科部 · ORCID: [0009-0002-3974-4528](https://orcid.org/0009-0002-3974-4528)

發表日期：2026/05/11 · 最後更新：2026/05/11 · 審稿：林協霆 (2026/05/11) · 主題：慢性淋巴性白血病 (Chronic lymphocytic leukemia, CLL)

DOI: 10.5281/zenodo.20115211 · 此版本 10.5281/zenodo.20115212 · <https://lin.hsiehting.com/posts/2026/cll-watch-and-wait-vs-treat/>

摘要 · ABSTRACT

CLL 早期診斷不等於要立刻治療：IWCLL 2018 列出明確的治療啟動指標。本文整理 Rai/Binet 分期、del(17p)/TP53 與 IGHV 突變如何挑藥，以及 ibrutinib、acalabrutinib、zanubrutinib 與 venetoclax + obinutuzumab 的差別、Richter 轉化警訊。

慢性淋巴性白血病 (CLL) 是一種惰性 B 細胞腫瘤，**確診不等於要立刻治療**。約三分之一的病人一輩子不需要用藥，只需定期追蹤。但對需要治療的族群，過去十年的格局已被 BTK 抑制劑 (ibrutinib、acalabrutinib、zanubrutinib) 與 BCL-2 抑制劑 venetoclax 改寫——傳統 FCR、BR 化療免疫療法已退居二線。本文整理 IWCLL 2018 治療啟動指標、del(17p)/TP53 與 IGHV 突變如何挑藥、四個主要方案的差別，以及病人最常問的 Richter 轉化與健保給付。

閱讀對象

本文設定讀者為剛被告知 CLL、正在「觀察等待」階段或準備開始第一線治療的病友與家屬，以及希望快速回顧 BTK / venetoclax 時代治療地圖的同業。所有實際治療決策請與您的主治醫師討論。



為什麼「先觀察」是 CLL 的標準做法？

CLL 是骨髓與血液中的成熟 B 淋巴球無法正常凋亡而堆積。多數病人是健檢時血液檢查偶然發現「淋巴球數偏高」，沒有任何不舒服。1980 年代以來多個隨機試驗顯示：在沒有症狀的 CLL 病人提早給化療**不會延長存活**，反而帶來副作用與感染風險。因此 IWCLL 2018 國際共識仍將「觀察等待 (watch and wait)」列為早期、無症狀 CLL 的標準照顧。

兩個常用分期系統

系統	分期	定義 (簡述)	中位存活 (歷史)
Rai	0	僅淋巴球增多	> 10 年
	I	+ 淋巴結腫大	約 9 年
	II	+ 脾或肝腫大	約 7 年
	III	+ 貧血 (Hb < 11)	約 5 年
	IV	+ 血小板低下 (< 100)	約 5 年
Binet	A	< 3 個淋巴結區受侵犯	> 10 年
	B	≥ 3 個淋巴結區	約 7 年
	C	貧血或血小板低下	約 5 年

分期≠要治療

Rai III–IV 或 Binet C 雖然分期較高，也要先看是不是 CLL 直接造成的血球低下（而非自體免疫溶血、脾隔離、化療後骨髓抑制等其他原因），才符合啟動治療的條件。

IWCLL 2018 啟動治療的指標

只要符合下列任一項，就算進入「需要治療」階段：

1. 進行性骨髓衰竭：Hb < 10 g/dL 或血小板 < $100 \times 10^9/L$ ，且為 CLL 直接侵犯骨髓造成。
2. 巨大或進行性脾腫大：脾下緣超出左肋緣 6 公分以上、或快速進展。
3. 巨大或進行性淋巴結腫大：單一淋巴結 ≥ 10 公分、或快速進展。
4. 淋巴球倍增時間 < 6 個月（且起始淋巴球 ≥ $30 \times 10^9/L$ ）。
5. 自體免疫併發症（溶血性貧血、免疫性血小板低下）對類固醇等標準治療無反應。
6. 症狀性器官侵犯（皮膚、腎、肺等少見部位）。
7. B 症狀：6 個月內體重下降 ≥ 10%、嚴重疲倦影響日常、發燒 > 38°C 超過 2 週無感染證據、夜間盜汗 > 1 個月。

只是「淋巴球很高」（即使到 $200 \times 10^9/L$ ）本身不是啟動治療的理由——CLL 病人很少因為高白血球發生高黏滯症候群。

治療前必做的三項分子檢測

選藥之前，del(17p)/TP53 mutation 與 IGHV mutation status 是兩個會改變第一線決策的關鍵指標。

標誌	比例 (初診)	臨床意義
del(17p) / TP53 mutation	5–10%	對化療免疫療法 (FCR、BR) 反應差， 第一線就要用 BTK 或 venetoclax 為主的標靶治療。
IGHV unmutated (同一性 ≥ 98%)	50–60%	預後較差，傳統化療免疫療法效果有限，BTK / venetoclax 較有優勢。
IGHV mutated (< 98%)	40–50%	預後較好，部分仍可考慮固定療程 venetoclax + obinutuzumab。
複雜核型 (≥ 3 個異常)	約 15%	預後較差，治療反應偏短。

del(17p)/TP53 不能用 FCR/BR

帶有 del(17p) 或 TP53 突變的 CLL 病人，傳統 FCR (fludarabine + cyclophosphamide + rituximab) 的中位無惡化存活只有 11–12 個月，且 5 年存活率低於 40%。這類病人**第一線就應該採用 BTK 抑制劑或 venetoclax 為主的方案**，並儘早納入臨床試驗或 CAR-T 評估。

第一線治療選項：BTK vs. venetoclax

2024–2026 年 NCCN 與 ESMO 指引都把第一線分成兩條主軸：**持續服用的 BTK 抑制劑 或 固定療程的 venetoclax + obinutuzumab。**

主要試驗與藥物比較

方案	試驗	n	mPFS (一線)	心房顫動	適合誰
Ibrutinib (一代 BTKi)	RESONATE-2、E1912	269、529	約 70 mo	12–16%	既有用藥經驗多，但心律副作用最高
Acalabrutinib (二代 BTKi)	ELEVATE-TN	535	未達 mPFS，4 年 PFS 78%	4–6%	心律共病者首選 BTKi 之一
Zanubrutinib (二代 BTKi)	SEQUOIA、ALPINE	479、652	30-mo PFS 86% (SEQUOIA)	2–5%	對心血管事件更安全，ALPINE 直接優於 ibrutinib
Venetoclax + obinutuzumab (12 個月固定療程)	CLL14	432	約 76 mo	n/a	想要有「結束日期」、能耐受腫瘤溶解症候群風險者

ALPINE (NEJM 2023) 是少數的 BTKi 對 BTKi 直接比較試驗：zanubrutinib vs. ibrutinib，2 年 PFS 79.5% vs. 67.3% (HR 0.65)，心房顫動 5.2% vs. 13.3%。CLL14 七年追蹤 (Fischer NEJM 2019 + 後續更新) 顯示固定 12 個月 venetoclax + obinutuzumab 在 IGHV 突變族群可達多年免治療期。

跨試驗比較的限制

RESONATE-2、ELEVATE-TN、SEQUOIA、CLL14 各試驗的族群（年齡、體能狀態、是否含 del(17p)、評估時間點）不一致；上述數字只能作為粗略對照，不能用於排序選藥。實際選擇需要主治醫師依個別 del(17p)/TP53、IGHV、心律共病、用藥習慣與健保給付狀況綜合判斷。

怎麼依病人狀況挑藥？

沒有 del(17p)/TP53、IGHV mutated、年紀較長

首選：venetoclax + obinutuzumab（12 個月固定療程）。 CLL14 顯示 6 年仍有約半數病人保持無惡化，且療程結束後可停藥追蹤，對年長病人是「打完就結束」的吸引力選項。前提是腎功能與腫瘤溶解症候群風險可控（venetoclax 開始時需要逐步爬升劑量並監測尿酸、磷、鉀）。

有 del(17p)/TP53 突變

避開化療免疫療法。建議直接用持續服用的 BTK 抑制劑（acalabrutinib 或 zanubrutinib 較常作為新案例的首選），或考慮 venetoclax 為主之方案。可同時評估臨床試驗（CAR-T、BTK 降解劑）。

有心血管共病或心房顫動病史

避開 ibrutinib。ELEVATE-RR（acalabrutinib head-to-head ibrutinib）與 ALPINE（zanubrutinib head-to-head ibrutinib）都顯示二代 BTKi 心房顫動與高血壓風險較低。已在使用抗凝劑的病人也要評估出血風險（BTKi 與抗血小板/抗凝藥併用會增加出血）。

復發或難治

MURANO 證實 venetoclax + rituximab 24 個月療程在復發 CLL 比 BR 更佳，4 年 PFS 57.3% vs. 4.6%。若第一線用 BTKi 後復發，可換到 venetoclax 方案；反之亦然。雙重耐藥（BTKi + venetoclax 都失效）者，建議評估 CAR-T（lisocabtagene maraleucel，TRANSCEND CLL 004）或非共價 BTK 抑制劑（pirtobrutinib）。

適應症、禁忌症、副作用速覽

Ibrutinib / acalabrutinib / zanubrutinib（BTK 抑制劑）

- **常見副作用：**腹瀉、肌肉關節痛、瘀青、感染、疲倦、皮疹。
- **重要心血管事件：**心房顫動（ibrutinib 12–16%、acalabrutinib 4–6%、zanubrutinib 2–5%）、高血壓、罕見但致命的心室性心律不整。
- **出血風險：**與抗凝劑或抗血小板藥併用會放大；牙科或手術前 3–7 天需停藥。
- **禁忌：**嚴重肝功能異常、活動性出血、強力 CYP3A 抑制劑併用（如 ketoconazole）。
- **適應症：**未治療或復發 CLL/SLL；台灣健保 ibrutinib 給付限第一線 del(17p) 或 17p 缺失且 CD20 抗體治療失敗者，acalabrutinib、zanubrutinib 給付規定請以最新公告為準。

Venetoclax + obinutuzumab / rituximab

- 常見副作用：嗜中性白血球下降（第 3–4 級約 50%）、輸注反應（obinutuzumab 第一劑）、腹瀉、上呼吸道感染。
- 腫瘤溶解症候群（TLS）：venetoclax 開始 5 週內需週週爬升劑量並住院或門診密集監測尿酸、磷、鉀、肌酐酸；高 TLS 風險者需更密集監測。
- B 型肝炎再活化：開始抗 CD20 治療前需檢測 HBsAg / anti-HBc，必要時預防性抗病毒。
- 禁忌：嚴重肝腎功能異常未經調整劑量、活動性嚴重感染、對成分過敏。

一般禁忌與謹慎使用

- 妊娠與授乳期應避免。
- 活動性感染需先控制。
- 計畫接受外科手術或拔牙：BTKi 至少術前 3–7 天停藥。
- 計畫接種疫苗：盡量在開始治療前完成，治療中可打不活化疫苗，避免活性疫苗。

Richter 轉化：CLL 病人最該警覺的併發症

Richter 轉化是急症

Richter 轉化指 CLL 演變成更具侵襲性的淋巴瘤，最常見為瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤（DLBCL，占 90%），少數為何杰金氏淋巴瘤。累積發生率約 2–10%，BTKi 時代並未明顯下降。一旦發生，中位存活只有 8–12 個月，遠較單純 CLL 差。

警訊：

- 單一淋巴結快速腫大、與其他部位淋巴結變化不成比例
- 持續發燒、夜間盜汗、6 個月內體重下降 $\geq 10\%$
- LDH 急速上升（常 > 2 倍正常上限）
- 高血鈣

處置：立即安排全身 PET-CT（找 SUVmax 最高的那顆切片）、淋巴結組織切片確診。確診後治療策略類似 DLBCL（R-CHOP 或 R-EPOCH），多數需要評估 CAR-T 或臨床試驗。請主動告知主治醫師，不要拖。

CAR-T 與新藥：難治 CLL 的選項

對於 BTKi + venetoclax 雙重耐藥的 CLL，過去幾年最重要的進展是 **lisocabtagene maraleucel**（liso-cel，CD19 CAR-T）。TRANSCEND CLL 004 第一/二期試驗（Lancet 2024）顯示完全反應率約 18–20%、整體反應率約 47%；2024 年 FDA 加速核准用於 ≥ 2 線、含 BTKi 與 venetoclax 失效的 CLL/SLL。

另一條路是 **非共價 BTK 抑制劑 pirtobrutinib** (BRUIN 試驗)：對於 BTKi 共價結合位 C481S 突變的耐藥 CLL，仍有約 70% 反應率，已成為共價 BTKi 失效後的橋接選項。

對病人與家屬的實務建議

接受診斷不等於接受治療

多數早期 CLL 可以「觀察等待」數年甚至一輩子。****主動詢問主治醫師：我目前符合 IWCLL 治療啟動指標嗎？****如果沒有，就放心追蹤（通常每 3–6 個月抽血、看淋巴結與症狀）。

治療前確認三件事

1. 是否做了 **del(17p) FISH** 與 **TP53 突變** 檢測？
2. 是否做了 **IGHV 突變狀態**？
3. 心血管共病評估（心電圖、血壓、有無心房顫動病史）？是否合併使用抗凝或抗血小板藥？

這三件事直接影響「該用 BTKi 還是 venetoclax」、「該用 ibrutinib 還是 acalabrutinib/zanubrutinib」、「該不該採固定療程」。

與主治醫師討論時可帶的問題清單

1. 我目前是 Rai 幾期 / Binet 哪一級？符合 IWCLL 啟動治療指標嗎？
2. 我有沒有 del(17p) 或 TP53 突變？IGHV 突變狀態？
3. 第一線您建議 BTKi 還是 venetoclax + obinutuzumab？為什麼？
4. 健保給付與自費差異？台灣目前 ibrutinib / acalabrutinib / zanubrutinib / venetoclax 給付規定？
5. 治療期間怎麼監測心律、感染、TLS？
6. 如果之後復發或出現 Richter 轉化警訊，怎麼處置？
7. 是否適合納入 CAR-T 或臨床試驗？



參考文獻

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(25):2745-2760. [doi:10.1182/blood-2017-09-806398](https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-806398)
2. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. **Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions (CLL14).** *N Engl J Med.* 2019;380(23):2225-2236. [doi:10.1056/NEJMoa1815281](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1815281)
3. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. **Venetoclax–Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (MURANO).** *N Engl J Med.* 2018;378(12):1107-1120. [doi:10.1056/NEJMoa1713976](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713976)
4. 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).** *Lancet.* 2020;395(10232):1278-1291. [doi:10.1016/S0140-6736\(20\)30262-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30262-2)

5. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, et al. **Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (ALPINE)**. *N Engl J Med*. 2023;388(4):319-332. doi:10.1056/NEJMoa2211582
6. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, et al. **Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA)**. *Lancet Oncol*. 2022;23(8):1031-1043. doi:10.1016/S1470-2045(22)00293-5
7. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. **Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia (RESONATE)**. *N Engl J Med*. 2014;371(3):213-223. doi:10.1056/NEJMoa1400376

引用整理協力：OpenEvidence (Ask OpenEvidence Light, 2026/05/11 查詢)。

SOURCE <https://lin.hsiehting.com/posts/2026/cll-watch-and-wait-vs-treat/>

CITATION 林協霆. 慢性淋巴性白血病 (CLL) 什麼時候要治療? BTK 與 venetoclax 時代. 林協霆 · 臨床筆記. 2026/05/11. doi:10.5281/zenodo.20115211

LICENSE CC BY-NC-ND 4.0 — 文章內容依 [Creative Commons 姓名標示-非商業性-禁止改作 4.0 國際](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) 授權公開使用。

DISCLAIMER 本文整理公開發表之臨床試驗結果與 NCCN/ASCO/ESMO 治療指引，僅供醫學新知與病人衛生教育參考，不構成個別醫療建議，亦不取代主治醫師之診療判斷。實際治療決策請與您的主治團隊面對面討論。