

## PET/CT 在 Richter 综合征中的诊断价值

郑鑫琪<sup>1</sup> 朱华渊<sup>1,2</sup> 丁重阳<sup>3</sup> 王莉<sup>1</sup> 范磊<sup>1</sup> 徐卫<sup>1</sup> 李建勇<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院,江苏省人民医院血液科,南京医科大学血液研究重点实验室 210029;<sup>2</sup>江苏省人民医院浦口分院,南京 210031;<sup>3</sup>南京医科大学第一附属医院核医学科 210029

通信作者:李建勇,Email:lijianyonglm@126.com

基金项目:国家自然科学基金国际(地区)合作与交流项目(81720108002);国家自然科学基金面上项目(81970146)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.08.015

### Clinical value of PET/CT in the diagnosis of Richter syndrome

Zheng Xinqi<sup>1</sup>, Zhu Huayuan<sup>1,2</sup>, Ding Chongyang<sup>3</sup>, Wang Li<sup>1</sup>, Fan Lei<sup>1</sup>, Xu Wei<sup>1</sup>, Li Jianyong<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology, Key Laboratory of Hematology of Nanjing Medical University, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China;

<sup>2</sup>Pukou CLL Center, Pukou Division of Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210031, China; <sup>3</sup>Department of Nuclear Medicine, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Li Jianyong, Email: lijianyonglm@126.com

Richter 综合征(Richter syndrome, RS)是一种比较罕见的淋巴造血系统疾病,其严格意义上是指由慢性淋巴细胞白血病(CLL)/小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)向另一种高度侵袭性的淋巴增殖性疾病转化。RS 在 CLL 患者中的发生率为 2%~8%<sup>[1]</sup>,其中大部分(95%~99%)转化为弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL),少数(1%~5%)转化为霍奇金淋巴瘤(HL)。RS 患者病程侵袭、预后差,中位生存期仅 8 个月<sup>[1-3]</sup>。近年来,CLL 的治疗开始进入新药时代,复发难治 CLL 患者的疾病缓解率、生存得到很大的提升。然而,即使在新药时代,CLL 患者的 RS 发生率并未降低,在接受伊布替尼单药治疗的 CLL 患者中,RS 的发生率为 3%~8%(中位随访约 2 年)<sup>[4-8]</sup>。因此,及时准确地识别出 RS 仍是一个亟待解决的问题。本研究对 2010 年 1 月至 2019 年 9 月在我中心进行<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 检查的 52 例 CLL/SLL 患者进行回顾性分析,旨在探讨 PET/CT 在 RS 中的诊断价值。

### 病例与方法

1. 病例:回顾性分析 2010 年 1 月至 2019 年 9 月在我中心进行<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 检查的 52 例 CLL/SLL 患者的 PET/CT 显像特征、组织学检查、临床特征、实验室检查、既往治疗方案等。CLL/SLL 的诊断标准参照《中国慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的诊断与治疗指南(2018 年版)》<sup>[9]</sup>。

2. PET/CT 检查:52 例患者采用德国 Siemens 公司 Biograph 16HR PET/CT 扫描仪进行 PET/CT 检查,<sup>18</sup>F-FDG

放射纯度 > 95%。检查前均禁食至少 6 h,控制注药前空腹血糖 ≤ 7 mmol/L,予注射<sup>18</sup>F-FDG 3.70~5.55 MBq/kg,安静休息 1 h,排空膀胱后行 PET/CT 检查。PET/CT 图像由两名核医学科资深医师共同阅片,意见出现分歧时经协商达成一致。利用设备固有软件获得病灶的最大标准化摄取值(SUVmax)。

3. 统计学处理:应用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析,使用 Fisher 精确检验计算组间差异。应用 MedCalc 19.0 软件建立 ROC 曲线,计算 AUC 值,获得不同 SUVmax 最高值切点下的敏感性和特异性,找出最佳诊断临界值。

### 结 果

1. 病例特征:52 例患者中 CLL 44 例,SLL 8 例,男 36 例(69.2%),女 16 例(30.8%),PET/CT 检查时的中位年龄为 56(16~81)岁。既往接受过治疗的患者有 15 例(28.8%),其中 3 例正在接受伊布替尼治疗,1 例曾接受过伊布替尼治疗。具体情况见表 1。

2. PET/CT 及穿刺/活检病理学检查结果分析:本研究纳入 52 例 CLL/SLL 患者,共进行 52 次 PET/CT 检查。其中 27 例患者(15 例既往接受过治疗,12 例未治)PET/CT 检查的目的是排除 RS 或是疾病进展后重新评估病情,其余 25 例为初次治疗前评估病情。

利用 MedCalc 软件绘制 ROC 曲线(检验变量为 SUVmax 最高值),得出曲线下面积(AUC)为 0.897( $P < 0.001$ ),说明

表1 52例CLL/SLL患者行PET/CT检查时的主要临床特征

临床指标	结果
性别[例(%)]	
男	36(69.2)
女	16(30.8)
年龄[岁, M(范围)]	56(16~81)
既往接受过治疗[例(%)]	15(28.8)
Binet B/C期或Lugano III/IV期[例(%)]	47(90.4)
B症状[例(%)]	16(30.8)
淋巴结 $\geq 3$ cm[例(%)]	35(67.3)
脾肿大[例(%)]	35(67.3)
肝肿大[例(%)]	2(3.8)
结外受累[例(%)]	9(17.3)
LDH升高[阳性例数/检测例数(%)]	19/51(37.3)
$\beta_2$ -MG升高[阳性例数/检测例数(%)]	40/48(83.3)
淋巴细胞计数[ $\times 10^9/L$ , M(范围)]	18.03(0.79~318.49)
HGB[g/L, M(范围)]	116.5(58.0~158.0)
血小板计数[ $\times 10^9/L$ , M(范围)]	133.5(2.0~410.0)
基因突变[阳性例数/检测例数(%)]	
IGHV未突变	33/46(71.7)
TP53突变	6/35(17.1)
NOTCH1突变	5/31(16.1)
染色体核型分析[阳性例数/检测例数(%)]	
del(17p)	7/43(16.3)
del(11q)	6/38(15.8)
del(13q)	6/32(18.8)
+12	8/31(25.8)

注:CLL:慢性淋巴细胞白血病;SLL:小淋巴细胞淋巴瘤; $\beta_2$ -MG: $\beta_2$ 微球蛋白

SUVmax最高值对诊断RS有提示意义。并且根据约登指数可以得出,SUVmax最高值的最佳临界值为6.4,此时敏感性为92.9%(13/14),特异性为84.2%(32/38),阳性预测值为68.4%(13/19),阴性预测值为97.0%(32/33)。

52例CLL/SLL患者中,19例患者的PET/CT图像中存在SUVmax $\geq 6.4$ 的病灶。结合患者的临床表现及实验室检查,其中18例在PET/CT检查后2周内进行了穿刺/活检病理学检查(淋巴结14例,乳腺1例,结肠1例,骨髓2例),最终13例(68.4%)确诊为RS(12例为DLBCL,1例为HL)。除了穿刺部位为骨髓的2例患者(在计划进行SUVmax最高部位的穿刺/活检前,骨髓检查已经提示转化),其余16例患者均在SUVmax最高的部位进行穿刺/活检。另外2例SUVmax最高值 $< 6.4$ 的患者进行了穿刺/活检病理学检查,其中1例患者的SUVmax为6.3且临床高度怀疑RS,最终组织学检查结果证实未发生转化,另1例为假阴性患者。转化为DLBCL的13例患者的中位SUVmax最高值为12.5,转化为HL的1例患者其SUVmax最高值为14.4,未发生转化的38例CLL/SLL患者的中位SUVmax最高值为4.3。详见

表2。

将SUVmax最高值 $\geq 6.4$ 作为临界值时,32例患者的PET/CT检查结果为真阴性(真阴性率为84.2%),即PET/CT的SUVmax最高值 $< 6.4$ ,组织学检查及临床随访也不支持RS的诊断。另外,1例患者的PET/CT检查出现假阴性(假阴性率为7.1%),该患者在行PET/CT检查前,外院淋巴结活检已提示CLL向DLBCL转化,PET/CT结果显示SUVmax最高值仅为3.3,再次于我中心行淋巴结活检,仍显示为CLL向DLBCL转化。

52例患者的PECT/CT结果显示:14例RS患者中有6例(42.9%)存在结外受累,而38例非RS患者中仅有3例(7.9%)结外受累( $P=0.008$ )。RS患者中有6例(42.9%)存在长径 $\geq 5$  cm的淋巴结,RS患者中有8例(21.1%)( $P=0.113$ )。此外,在RS患者中,11例(78.6%)脾肿大,1例(7.1%)肝肿大;在非RS患者中,24例(63.2%)脾肿大( $P=0.240$ ),1例(2.6%)肝肿大( $P=0.470$ )。

3. PET/CT检查时实验室检查及临床特征:RS患者中LDH水平高于参考值高限的有9例(64.3%);非RS患者中(获得37例数据)有10例(27.0%)( $P=0.017$ )。RS患者中(获得13例数据) $\beta_2$ -MG水平大于参考值高限的有10例(76.9%);非RS患者中(获得35例数据)有30例(85.7%)。RS患者中血红蛋白、血小板计数低于参考值低限的分别有10例(71.4%)、5例(35.7%);非RS患者中分别有18例(47.4%)( $P=0.109$ )、16例(42.1%)。RS患者中存在B症状者有7例(50.0%);非RS患者中有9例(23.7%)( $P=0.071$ )。

14例RS患者行PET/CT时,伴del(17p)、del(11q)、del(13q14)、+12的患者比例分别为23.1%(3/13)、20.0%(2/10)、22.2%(2/9)、11.1%(1/9),TP53突变、NOTCH1突变的患者比例分别为23.1%(3/13)、16.7%(2/12),IGHV无突变、IGHV使用片段为IGHV4-39的患者比例分别为78.6%(11/14)、14.3%(2/14)。

## 讨 论

1928年Richter等<sup>[10]</sup>首次报道了1例由CLL向高度恶性组织细胞淋巴瘤转化的病例。1964年Lortholary等报道了4例相似病例,并命名为RS。CLL患者中RS的发生率为2%~8%<sup>[1]</sup>,其中转化为DLBCL的RS年发生率为0.5%<sup>[11]</sup>,转化为HL的RS年发生率为0.05%<sup>[12]</sup>。

Rossi等<sup>[13]</sup>认为当患者出现下述表现时应进行活检以排除Richter转化:①淋巴结直径 $\geq 5$  cm;②淋巴结增长迅速(淋巴结最大横径倍增时间 $< 3$ 个月);③出现可疑的结外病变;④出现B症状;⑤LDH水平显著上升。本研究中,淋巴结 $\geq 5$  cm的患者有14例,经组织学检查后6例(42.9%)被确诊为RS;存在可疑的结外病变(有异常的 $^{18}F$ -FDG摄取)的患者有9例,最终6例(66.7%)被确诊为RS;存在B症状的患者有16例,最终7例(43.8%)被确诊为RS。由此可得,与历史文献相符,发生结外受累的CLL/SLL患者RS的发生率要高于无结外受累的患者( $P=0.008$ ),存在B症状的CLL/SLL患

表2 20例进行组织学检查CLL/SLL患者的PET/CT结果

例号	诊断	PET/CT					穿刺部位	病理诊断
		SUVmax	淋巴结最大长径(cm)	结外受累	脾肿大	肝肿大		
1	CLL	15.7	8.9	+	+	-	骨髓	DLBCL
2	CLL	7.9	5.6	-	+	+	淋巴结	DLBCL
3	CLL	3.3	4.5	-	+	-	淋巴结	DLBCL
4	CLL	14.4	6.4	-	+	-	淋巴结	HL
5	CLL	15.5	4.4	+	+	-	乳腺	DLBCL
6	CLL	6.6	1.9	-	+	-	淋巴结	DLBCL
7	CLL	10.9	9.6	+	+	-	淋巴结	DLBCL
8	CLL	19.8	4.1	+	+	-	淋巴结	DLBCL
9	CLL	20.9	4.5	+	+	-	骨髓	DLBCL
10	CLL	11.4	3.0	-	+	-	淋巴结	CLL
11	CLL	6.3	5.0	-	-	-	淋巴结	CLL
12	CLL	10.3	2.4	-	+	-	淋巴结	CLL
13	SLL	6.6	2.0	-	-	-	淋巴结	DLBCL
14	SLL	12.5	4.7	-	+	-	淋巴结	DLBCL
15	CLL	42.8	10.5	+	-	-	结肠	DLBCL
16	CLL	15.1	7.2	-	+	-	淋巴结	CLL
17	CLL	13.2	3.8	-	+	-	淋巴结	DLBCL
18	SLL	12.4	5.7	-	-	-	淋巴结	DLBCL
19	CLL	8.4	19.4	-	-	-	淋巴结	CLL
20	CLL	7.3	10.8	+	-	+	淋巴结	CLL

注:CLL:慢性淋巴细胞白血病;SLL:小淋巴细胞淋巴瘤;DLBCL:弥漫大B细胞淋巴瘤;HL:霍奇金淋巴瘤;SUVmax:最大标准摄取值

者RS的发生率也有高于无B症状患者的趋势( $P=0.071$ )。此结论具有临床指导意义,提示患者出现结外受累或B症状时,需谨慎排除RS的发生。

由于RS患者并非全身所有病灶均发生转化,转化可能只出现在某个淋巴结或者是结外病灶,穿刺或活检部位的选择至关重要。推荐选择PET/CT检查SUVmax最高的部位进行活检穿刺<sup>[14-16]</sup>。

Falchi等<sup>[3]</sup>基于CLL患者的大宗研究将SUVmax最高值的临界值设为5(即将SUVmax最高值 $\geq 5$ 的部位视为可疑转化病灶),此时敏感性为88%,特异性为47%,阳性预测值为38%,阴性预测值为92%。Michallet等<sup>[17]</sup>基于CLL患者的研究将SUVmax最高值的临界值设为10,此时敏感性为91%,特异性为95%,阳性预测值为28.7%,阴性预测值为99.8%。Bodet-Milin等<sup>[15]</sup>的研究基于CLL及其他惰性淋巴瘤患者,将SUVmax最高值的临界值设为5时,敏感性为91%,特异性为80%,阳性预测值为53%,阴性预测值为97%。在本研究中,将SUVmax最高值的临界值设为5时,敏感性为92.9%,特异性为63.2%,阳性预测值为48.1%,阴性预测值为96.0%;将SUVmax最高值的临界值设为10时,得到的敏感性为71.4%,特异性为92.1%,阳性预测值为76.9%,阴性预测值为89.7%。根据ROC曲线,得到的SUVmax最高值的最佳临界值为6.4(即当PET/CT上存在SUVmax $\geq 6.4$ 的病灶时高度怀疑RS),此时敏感性为92.9%,

特异性为84.2%,阳性预测值为68.4%,阴性预测值为97.0%。阴性预测值有助于RS的排除诊断,阴性预测值为97.0%表示对于SUVmax最高值 $< 6.4$ 的患者,仅3.0%的患者实际可能会存在RS,综合考虑后可以不进行活检(特别是那些难以实施活检的部位)。将SUVmax最高值的临界值设为6.4,其特异性及阳性预测值较临界值5大幅提高,增加了诊断的精准度,避免了不必要的穿刺/活检(本研究中有1例SUVmax最高值为6.3的患者在摄取最高点进行淋巴结穿刺后证实未发生RS);同时,其敏感性及阴性预测值较临界值10提升,减少了漏诊率。

Mauro等<sup>[14]</sup>发现,组织学检查证实未发生转化的66例CLL/SLL患者的中位SUVmax最高值为3.5,转化为HL的7例患者的中位SUVmax最高值为7,转化为DLBCL的10例患者的中位SUVmax最高值为14.6。本研究中38例未发生转化的CLL/SLL患者的中位SUVmax最高值为4.3。有1例患者转化为HL,其SUVmax最高值为14.4,转化为DLBCL的13例患者的中位SUVmax最高值为12.5,并不高于前者。由于本研究中转化为HL的RS患者只有1例,此结果具有较大的限制性。

RS的发病机制及危险因素目前尚未明确。CLL患者发生RS的危险因素可能有<sup>[4,13,18-32]</sup>:①染色体异常:del(17p)、del(11q)、无del(13q14)、+12;②基因异常:TP53突变、NOTCH1突变、C-MYC异常、CDKN2A缺失,还有研究表明

CLL患者中,在CD38(rs6449182)、LRP4(rs2306029)或BCL2(rs4987852)位点发生了单核苷酸多态性的患者更易发生RS;③生物学因素:免疫球蛋白重链可变区(IGHV)未突变、特定的IGHV使用片段(IGHV4-39)、CD38+、CD49d+、ZAP70+;④既往治疗方案:接受过烷化剂和嘌呤类药物联合治疗的患者更易发生RS,伊布替尼可能会加速RS的发生;⑤其他因素:EB病毒感染、疾病晚期、肿瘤负荷大等。本研究中RS患者进行PET/CT检查时,伴del(17p)、del(11q)、del(13q14)、+12的患者比例分别为23.1%(3/13)、20.0%(2/10)、22.2%(2/9)、11.1%(1/9);李姮等<sup>[33]</sup>报告我国CLL患者中伴del(17p)、del(11q)、del(13q14)、+12的比例分别为14.5%、12.7%、47.3%、21.2%。本研究中RS患者行PET/CT时,TP53突变、NOTCH1突变的患者比例分别为23.1%(3/13)、16.7%(2/12)。Zenz等<sup>[34]</sup>的研究纳入328例CLL患者,TP53突变患者占8.5%。我中心以往报道的295例CLL中,NOTCH1突变患者占8%<sup>[35]</sup>。本研究RS患者中,IGHV无突变的患者比例为78.6%(11/14),IGHV使用片段为IGHV4-39的患者比例为14.3%(2/14)。先前我中心报道的205例CLL患者中,无IGHV突变的患者比例为34.6%、IGHV使用片段为IGHV4-39的患者比例为7.3%<sup>[36]</sup>。在一定程度上也佐证了del(17p)、del(11q)、无del(13q14)、TP53突变、NOTCH1突变、IGHV未突变、IGHV4-39可能是发生Richter转化的危险因素。

Jain等<sup>[4]</sup>的研究纳入127例伊布替尼治疗的CLL患者,14例在治疗过程中因疾病进展而停药(中位随访时间13个月),其中6例(4.7%)发生RS(中位用药时间9.7个月),7例发生CLL疾病进展(中位用药时间21.4个月),1例发生组织细胞肉瘤转化(用药时间13.1个月)。伊布替尼治疗12个月内发生疾病进展的患者有5例,其中4例(80%)为RS,1例(20%)为本病进展。这表明伊布替尼耐药的早期进展以RS为主,一定程度上也说明了伊布替尼可能会加速RS的发生。本研究中,既往接受过治疗的RS患者有7例(50%),接受过含FC的化疗方案治疗的患者有3例,接受过伊布替尼治疗的患者有4例。在4例接受过伊布替尼治疗的患者中,1例患者在服用伊布替尼34月后发生本病进展,随后在维奈托克治疗期间发生RS,其他3例患者分别在服用伊布替尼4、8、9个月时发生RS。这个现象与历史文献相符,即伊布替尼早期耐药以RS为主,且伊布替尼可能会加速RS的发生。

本研究结果初步显示,PET/CT有助于RS的诊断及确定最佳穿刺活检部位。

### 参考文献

[1] Tsimberidou AM, Keating MJ. Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies[J]. *Cancer*, 2005, 103(2): 216-228. DOI: 10.1002/cncr.20773.

[2] Tsimberidou AM, O'Brien S, Khouri I, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with Richter's syndrome treated with chemotherapy or chemoimmunotherapy with or without

stem-cell transplantation[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(15): 2343-2351. DOI: 10.1200/jco.2005.05.0187

[3] Falchi L, Keating MJ, Marom EM, et al. Correlation between FDG/PET, histology, characteristics, and survival in 332 patients with chronic lymphoid leukemia[J]. *Blood*, 2014, 123(18): 2783-2790. DOI: 10.1182/blood-2013-11-536169.

[4] Jain P, Keating M, Wierda W, et al. Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia after discontinuing ibrutinib[J]. *Blood*, 2015, 125(13): 2062-2067. DOI: 10.1182/blood-2014-09-603670.

[5] Maddocks KJ, Ruppert AS, Lozanski G, et al. Etiology of ibrutinib therapy discontinuation and outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(1): 80-87. DOI: 10.1001/jamaoncol.2014.218.

[6] O'Brien S, Furman RR, Coutre SE, et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(1): 48-58. DOI: 10.1016/s1470-2045(13)70513-8.

[7] 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[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(2): 169-176. DOI: 10.1016/s1470-2045(14)71182-9.

[8] Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(1): 32-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1215637.

[9] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组, 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中国慢性淋巴细胞白血病工作组. 中国慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的诊断与治疗指南(2018年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(5): 353-358. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.05.001.

[10] Richter MN. Generalized reticular cell sarcoma of lymph nodes associated with lymphatic leukemia[J]. *Am J Pathol*, 1928, 4(4): 285-292.

[11] Parikh SA, Kay NE, Shanafelt TD. How we treat Richter syndrome[J]. *Blood*, 2014, 123(11): 1647-1657. DOI: 10.1182/blood-2013-11-516229.

[12] Parikh SA, Habermann TM, Chaffee KG, et al. Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia: Incidence, outcomes, and comparison to de novo Hodgkin lymphoma[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(4): 334-338. DOI: 10.1002/ajh.23939.

[13] Rossi D, Cerri M, Capello D, et al. Biological and clinical risk factors of chronic lymphocytic leukaemia transformation to Richter syndrome[J]. *Br J Haematol*, 2008, 142(2): 202-215. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07166.x.

[14] Mauro FR, Chauvie S, Paoloni F, et al. Diagnostic and prognostic role of PET/CT in patients with chronic lymphocytic leukemia and progressive disease[J]. *Leukemia*, 2015, 29(6): 1360-1365. DOI: 10.1038/leu.2015.21.

[15] Bodet-Milin C, Kraeber-Bodéré F, Moreau P, et al. Investigation of FDG-PET/CT imaging to guide biopsies in the detection of

- histological transformation of indolent lymphoma[J]. *Haematologica*, 2008, 93(3): 471-472. DOI: 10.3324/haematol.12013.
- [16] Niemann CU, Polliack A, Hutchings M. Suspected Richter transformation: positron emission tomography/computed tomography tells us who should have a biopsy and where[J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(2): 233-234. DOI: 10.3109/10428194.2013.820295.
- [17] Michallet AS, Sesques P, Rabe KG, et al. An 18F-FDG-PET maximum standardized uptake value > 10 represents a novel valid marker for discerning Richter's Syndrome [J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(6): 1474-1477. DOI: 10.3109/10428194.2015.1099643.
- [18] Swords R, Bruzzi J, Giles F. Recent advances in the diagnosis and therapy of Richter's syndrome[J]. *Med Oncol*, 2007, 24(1): 17-32. DOI: 10.1007/BF02685899.
- [19] Rossi D, Spina V, Deambrogi C, et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation [J]. *Blood*, 2011, 117(12): 3391-3401. DOI: 10.1182/blood-2010-09-302174.
- [20] Rossi D, Gaidano G. Richter syndrome: pathogenesis and management [J]. *Semin Oncol*, 2016, 43(2): 311-319. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2016.02.012.
- [21] Shackelford RE, Bhalodia AR, Cotelingam JD, et al. Increased transferrin receptor expression following 11q23 deletion as a mechanism of malignant progression in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Med Hypotheses*, 2006, 66(3): 509-512. DOI: 10.1016/j.mehy.2005.08.056.
- [22] Parikh SA, Rabe KG, Call TG, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (Richter syndrome) in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL): a cohort study of newly diagnosed patients[J]. *Br J Haematol*, 2013, 162(6): 774-782. DOI: 10.1111/bjh.12458.
- [23] Rossi D, Spina V, Cerri M, et al. Stereotyped B-cell receptor is an independent risk factor of chronic lymphocytic leukemia transformation to Richter syndrome[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(13): 4415-4422. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-08-3266.
- [24] Beà S, López-Guillermo A, Ribas M, et al. Genetic imbalances in progressed B-cell chronic lymphocytic leukemia and transformed large-cell lymphoma (Richter's syndrome)[J]. *Am J Pathol*, 2002, 161(3): 957-968. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)64256-3.
- [25] Patten PE, Buggins AG, Richards J, et al. CD38 expression in chronic lymphocytic leukemia is regulated by the tumor micro-environment [J]. *Blood*, 2008, 111(10): 5173-5181. DOI: 10.1182/blood-2007-08-108605.
- [26] Fangazio M, De Paoli L, Rossi D, et al. Predictive markers and driving factors behind Richter syndrome development [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2011, 11(3): 433-442. DOI: 10.1586/era.10.237.
- [27] Zucchetto A, Caldana C, Benedetti D, et al. CD49d is overexpressed by trisomy 12 chronic lymphocytic leukemia cells: evidence for a methylation-dependent regulation mechanism [J]. *Blood*, 2013, 122(19): 3317-3321. DOI: 10.1182/blood-2013-06-507335.
- [28] Parikh SA, Shanafelt TD. Risk factors for Richter syndrome in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2014, 9(3): 294-299. DOI: 10.1007/s11899-014-0223-4.
- [29] Villamor N, Conde L, Martínez-Trillos A, et al. NOTCH1 mutations identify a genetic subgroup of chronic lymphocytic leukemia patients with high risk of transformation and poor outcome[J]. *Leukemia*, 2013, 27(5): 1100-1106. DOI: 10.1038/leu.2012.357
- [30] Fabbri G, Khiabanian H, Holmes AB, et al. Genetic lesions associated with chronic lymphocytic leukemia transformation to Richter syndrome[J]. *J Exp Med*, 2013, 210(11): 2273-2288. DOI: 10.1084/jem.20131448.
- [31] Aydin S, Rossi D, Bergui L, et al. CD38 gene polymorphism and chronic lymphocytic leukemia: a role in transformation to richter syndrome?[J]. *Blood*, 2008, 111(12): 5646-5653. DOI: 10.1182/blood-2008-01-129726.
- [32] Rasi S, Spina V, Brusca A, et al. A variant of the LRP4 gene affects the risk of chronic lymphocytic leukaemia transformation to richter syndrome[J]. *Br J Haematol*, 2011, 152(3): 284-294. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08482.x
- [33] 李姮, 熊文婕, 刘慧敏, 等. 慢性淋巴细胞白血病503例临床及实验室特征回顾性分析[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2017, 26(6): 325-330. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2017.06.002.
- [34] Zenz T, Eichhorst B, Busch R, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(29): 4473-4479. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.8762.
- [35] 夏奕, 范磊, 王莉, 等. 中国慢性淋巴细胞白血病患者中新基因突变的独特的预后价值[G]. 第四届全国血液肿瘤学术大会暨第七届全国淋巴瘤诊治进展研讨会论文集, 2014: 225-226.
- [36] 邹志建, 徐卫, 范磊, 等. 中国人群慢性淋巴细胞白血病免疫球蛋白重链突变的研究及其临床意义[G]. 中华医学会第十二次全国血液学学术会议论文集, 2012: 112.

(收稿日期:2019-11-13)

(本文编辑:徐茂强)