

我们如何诊断和治疗慢性淋巴细胞白血病

李建勇 徐卫

How we diagnose and treat chronic lymphocytic leukemia Li Jianyong, Xu Wei

Corresponding author: Li Jianyong, Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China. Email: lijianyonglm@126.com

慢性淋巴细胞白血病(CLL)是一种以成熟B淋巴细胞在外周血、骨髓和淋巴组织蓄积,并产生相应临床症状的B细胞慢性淋巴增殖性疾病(B-CLPD)^[1-2]。笔者在本文主要探讨如何诊治CLL以及诊治过程中应该注意的一些问题,供感兴趣的同行借鉴。

一、关于CLL诊断

例1,男,60岁,因“活动后心悸、气短、乏力2个月”于2011年12月入住外院。体格检查无浅表淋巴结肿大和肝脾肿大。血常规:WBC $378.11 \times 10^9/L$, RBC $1.77 \times 10^{12}/L$, HGB 56 g/L, 红细胞平均体积(MCV) 108.5 fL, 红细胞平均血红蛋白(MCH) 31.6 pg, 红细胞平均血红蛋白浓度(MCHC) 292 g/L, PLT $107 \times 10^9/L$, 网织红细胞 0.005, 中性粒细胞 0.04, 小淋巴细胞 0.92, 幼稚淋巴细胞 0.04(在淋巴细胞中占4.2%)。骨髓象:增生极度活跃,粒系及红系增生减低,淋巴细胞比例明显增高,幼稚淋巴细胞 0.080。流式细胞术免疫分型:CD19⁺、CD5⁺、CD23^{dim}(dim:弱表达)、FMC-7⁻、CD22^{dim}、CD20^{bright}(bright:强表达)、sIgλ⁺(中等强度表达)。常规核型分析未见分裂象。FISH检测示:IGH-CCND1[t(11;14)(q13;q32)]阴性。诊断为CLL。给予FCR(氟达拉滨、环磷酰胺、利妥昔单抗)方案治疗6个疗程达完全缓解(CR),6个月后复发入住我院。流式细胞术示免疫表型检测同上,且CD200^{dim}、CD148^{bright},骨

髓免疫组织化学(IHC)检查示:CCND1⁺、SOX11⁺、LEF1⁺。采用IGH-CCND1探针行FISH检测,示融合基因阴性、IGH信号分裂,提示存在IGH基因易位(但伙伴基因不明)。CpG刺激的外周血染色体核型分析示:47,XY,t(12;14)(p13;q32),+12[3]/47, idem, del(9)(p21)[3]。免疫球蛋白重链可变区(IGHV)基因无突变。诊断为套细胞淋巴瘤(MCL)。

本例患者是误诊为CLL的MCL。患者初诊时外周血涂片以成熟小淋巴细胞为主,外周血B淋巴细胞 $\geq 5 \times 10^9/L$,且流式细胞术免疫分型确认其克隆性。CLL免疫表型积分为4分(CD5⁺、CD23⁺、FMC⁻及CD22^{dim}各1分),诊断CLL似乎不存在问题。但CLL的典型免疫表型应为:CD19⁺、CD5⁺、CD23^{bright}、sIg^{dim}、CD20^{dim}、CD22^{dim}、FCM7^{-dim},该患者有的表型(如CD20^{bright}、sIg⁺中等强度表达、CD23^{dim})不是CLL的典型表型,所以必须与其他B-CLPD相鉴别^[2-4]。首先需要鉴别的是MCL,如FISH检出t(11;14)阳性,则可以诊断MCL,以往我们据此诊断了多例与本例免疫表型类似的MCL^[5],而此例患者未检出t(11;14),我们认为应该诊断为CLL。复发时CD200^{dim}也支持CLL的诊断^[6],但CD148^{bright}明显高于CD200^{dim}支持MCL^[7],且骨髓IHC显示LEF1⁺,不支持CLL(LEF1⁺为CLL/SLL特征性标志,其他B-CLPD则LEF1⁻),而约25%的MCL可CD23^{dim}^[3]、少数可表达CD200^[8],关键是SOX11⁺,提示患者为少见的CCND1⁺ MCL,染色体为t(12;14)(p13;q32)[12p13为CCND2基因所在部位],提示为罕见IGH-CCND2 MCL(累及CCND2或CCND3者,伙伴基因为免疫球蛋白轻链更常见)。由于成熟B细胞增殖能力低,初诊常规核型分析未见分裂象,而可能如CLL,复发时采用CpG刺激可增加异常核型的检出率。另外,需要强调的是,对于CLL等B-CLPD,外周血是进行涂片分类、染色体核型分析、分子生物学检查的最佳标本(较骨髓好)。

综上,对于免疫表型除需注意是否阳性表达外,表达强度在诊断中也应引起足够关注。对于部分免疫表型不典型的CLL,比如CD23^{-dim}、sIg^{bright}、

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.07.001

作者单位:210029 南京医科大学第一附属医院、江苏省人民医院

通信作者:李建勇,Email:lijianyonglm@126.com

CD20^{bright}等,建议行IHC检测Cyclin D1和SOX11表达,同时行FISH检测t(11;14),以排除MCL^[1-3]。LEF1、CD200、CD148等新的指标在CLL、MCL的鉴别诊断中也具有重要意义。不典型的CLL,如浅表淋巴结肿大等可以获得病理标本的患者,应尽量行病理活检。

二、关于CLL治疗指征

例2,男,68岁。因“体检发现白细胞增多1个月”就诊。患者1个月前体检,血常规:WBC $34 \times 10^9/L$,淋巴细胞0.86, HGB 131 g/L, PLT $254 \times 10^9/L$ 。查体未见浅表淋巴结肿大和肝脾肿大。外周血涂片细胞形态学检查:可见大量成熟淋巴细胞聚集伴有较多涂抹细胞。生化检测肝肾功能、LDH、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)正常。流式细胞术检测示:可见单克隆B细胞,CD5⁺、CD19⁺、CD23⁺、CD200⁺、CD20^{dim}、CD22⁻、FMC-7⁻。CpG刺激的外周血染色体核型分析示:正常男性核型。FISH检测示:del(17p)阳性。IGHV基因无突变。Sanger测序示TP53基因突变。患者轻度盗汗,无明显发热、消瘦及乏力等不适,有高血压和糖尿病病史,无其他疾病病史和家族史。诊断为CLL(Binet A/Rai 0期)。未予以任何治疗,每2~6个月随访1次。

不是所有CLL都需要治疗,只有具备至少1项治疗指征时方可开始治疗^[4],因为过早的治疗不仅不能改善患者的预后,反而可能带来治疗相关不良反应。随着常规健康体检的普及,这部分确诊后无需立即治疗的CLL患者的比例会逐渐升高。不符合指征的患者,每2~6个月随访1次,随访内容包括临床症状及体征,肝、脾、淋巴结肿大情况和血常规等^[4]。

该患者因为体检发现外周血淋巴细胞比例明显升高,通过实验室检查发现为成熟B淋巴细胞,流式细胞术检测示免疫表型为典型CLL表型,诊断为CLL(Binet A/Rai 0期)。2016年发布的CLL国际预后指数(CLL-IPI)^[9]根据5个因素对预后的影响,TP53基因异常(缺失或突变)、IGHV基因无突变、 β_2 -MG > 3.5 mg/L、Binet B/C或Rai I~IV期及年龄 > 5岁分别积4、2、2、1及1分,根据积分分为低危(0~1分)、中危(2~3分)、高危(4~6分)和极高危(7~10分)四个危险组,此患者积7分属极高危组。目前暂无治疗指征,建议患者每2~6个月门诊随访,主要关注血常规、体格检查和患者主诉^[4]。

在开始治疗前,必须回答的一个问题是患者的

治疗指征是什么?问题似乎很简单,但即使在CLL常见的欧美顶级癌症中心,不同亚专科大夫对治疗指征的把握也存在很大差异。美国梅奥诊所血液科43位临床医师分成6组(其中一组为CLL专治组,余为非专治组),发现Rai 0~I期患者从诊断至开始治疗的时间:CLL专治组患者为9.2年,显著长于非专治组的6.1年($P < 0.001$);不同临床医师治疗患者的生存也有显著差异^[10]。

在临床实践中我们特别注意以下几点:①进行性血细胞减少,轻度贫血、血小板减少不必急于治疗,可适当缩短随访期;②进行性脾、淋巴结肿大,除非有局部症状、脾肋缘下>6 cm或淋巴结(包括融合)直径>10 cm才开始治疗;③外周血淋巴细胞增加时间从淋巴细胞> $30 \times 10^9/L$ 开始计算,需要注意的是溶血、外伤、激素等可能短时间内导致淋巴细胞快速增高,一般不单纯根据淋巴细胞计数开始治疗;④盗汗的程度,比较严重的盗汗(drenching night sweat,湿透性盗汗)才是治疗指征,本例患者轻度盗汗未达治疗指征。另外,至今为止,早期干预不能改善患者的生存(即使是高危患者),故本例患者尽管是极高危组也不予治疗。所以,对于没有治疗指征的患者可以不进行TP53基因缺失/突变、IGHV基因突变状态等生物学预后标志检测。

三、关于CLL一线治疗

例3,女,63岁。5年前确诊为CLL,5年来定期随访疾病稳定,近6个月出现无明显诱因体重下降10 kg(由64 kg降为54 kg),同时血常规显示血红蛋白和血小板进行性下降。最近一次血常规:WBC $65 \times 10^9/L$,淋巴细胞0.91, HGB 83 g/L, PLT $66 \times 10^9/L$ 。骨髓和外周血细胞形态学检查示:大量成熟淋巴细胞聚集,无明显大细胞和幼稚淋巴细胞。流式细胞术检测示:单克隆B细胞,CD5⁺、CD19⁺、CD23⁺、CD200⁺、CD20^{dim}、CD22⁻、FMC-7⁻。IGHV基因突变阳性,未检测到TP53基因突变。FISH检测示del(13q),无del(17p)、del(11q)及+12。临床有乏力表现,近期体重下降明显,无其他伴发疾病病史。

CLL属于惰性白血病,但是总体而言患者病情呈现缓慢进展,大多数患者在诊断3~5年会出现治疗指征,建议开始针对CLL进行治疗。近年来CLL治疗技术发展较快,一线治疗选择较多。一般而言,如果患者年龄<70岁特别是<65岁,IGHV基因突变阳性,无高危分子生物学和细胞遗传学标志,并且身体一般状况较好(CIRS评分<6分,肌酐清

除率 > 70 ml/min), 可以采用标准的 FCR 方案进行治疗。但是 FCR 方案对于老年患者治疗相关不良反应尤其是感染较为常见, 因此需要做好支持治疗, 以降低治疗相关不良反应(甚至死亡)的发生率^[11]。在年龄 > 65 岁的患者中 FCR 方案的不良反应增加, 而疗效增加不显著。因此, 对年龄 > 65 岁、无 del(17p)/TP53 基因突变的体能尚好的 CLL 患者, 国外推荐 BR(苯达莫司汀联合利妥昔单抗)方案^[12]。由于苯达莫司汀尚未在国内上市, 我们采用利妥昔单抗联合减低剂量的 FC 方案, 也能取得满意疗效。对于年龄较大(≥70 岁)和(或)伴发疾病较多(CIRS 评分 ≥ 6 分, 肌酐清除率 ≥ 30 ~ 50 ml/min)不能耐受 FCR 方案, 或者具有不良预后分子标志[IGHV 基因无突变、del(11q)等]的 CLL 患者中建议采用利妥昔单抗联合口服苯丁酸氮芥^[13]或者单药伊布替尼的治疗方案^[14], 在能够获得较好治疗效果的同时有效降低治疗相关不良反应的发生率。本例患者系相对年龄较轻, 无明显伴发疾病, 诊断 5 年后出现明确治疗指征, 并且患者无明显不良预后标志, 因此我们采用标准 FCR 方案治疗。经过治疗患者获得 CR, 目前常规随访中。

另外, 需了解贫血的原因, 此患者 Ret、胆红素、LDH 均正常, Coombs 试验阴性, 可以排除自身免疫性溶血性贫血(AIHA)。如存在 AIHA, 忌用氟达拉滨单药治疗, 因其本身就可能引起致命的溶血, 如采用伊布替尼也需先控制溶血。

四、关于高危和复发难治性 CLL 治疗

例 4, 男, 69 岁, 10 年前确诊为 CLL, 2 年前患者经过 FCR 方案治疗后获得 CR, 定期随访疾病稳定, 近 3 个月无明显诱因出现低热伴浅表淋巴结进行性肿大, 同时血常规显示血红蛋白和血小板进行性下降, 最近一次血常规: WBC $53 \times 10^9/L$, 淋巴细胞 0.89, HGB 73 g/L, PLT $76 \times 10^9/L$, 骨髓和外周血细胞形态学检查示大量成熟淋巴细胞聚集, 幼稚淋巴细胞比例为 0.040。流式细胞术检查示: 单克隆 B 细胞, CD5⁺、CD19⁺、CD23⁺、CD200⁺、CD20^{dim}、CD22⁻、FMC-7⁻。IGHV 基因无突变, TP53 基因突变阳性。FISH 检测示 del(17p)。临床有低热、出汗增多, 患者有高血压和轻度肾功能不全病史, 无其他伴发疾病病史。

CLL 目前属于不能治愈的疾病, 随着病程的发展和多次治疗, 疾病会由惰性向侵袭性过程发展, 因此对于高危[del(17p)和(或)TP53 基因突变、对

联合免疫化疗和氟达拉滨耐药]或复发难治性 CLL 患者的管理目前仍然是临床难点。总体而言, 对于此类患者单纯使用化疗药物大多数缓解时间较短, 疾病容易出现快速进展, 推荐使用新药或新的治疗模式。目前有较多临床证据的新药是 BTK 抑制剂伊布替尼^[15]、PI3K 抑制剂 Idealalisib+利妥昔单抗^[16]和 Bcl-2 抑制剂 Venetoclax^[17], 虽然这些新药不能完全克服高危和复发难治性 CLL 患者的不良预后, 但是相较于传统化疗药物疗效显著提高, 且治疗相关不良反应可控。同时对于部分相对年轻、身体情况较好的高危 CLL 患者可以考虑进行减低预处理强度的 allo-HSCT 进行巩固治疗^[18]。CAR-T 细胞治疗在复发难治性 CLL 已有报导, 初步结果令人鼓舞, 但是由于病例数较少, 长期疗效和治疗风险尚需更多临床试验来验证。对于本例患者, 我们在确认患者疾病进展并具有治疗指征后, 对患者的肿瘤生物学特征进行重新全面评估。首先淋巴结活检仍然提示为 CLL, 未见大细胞转化, 但是分子生物学和细胞遗传学检查示 del(17p)和 TP53 基因突变阳性, 属于高危 CLL, 患者既往采用过 FCR 方案, 但是进展较快。经过综合考虑, 我们推荐该患者使用单药伊布替尼(420 mg/d)治疗, 如果患者疗效和身体状况较好, 可以在有合适供者的前提下进行减低预处理强度的 allo-HSCT 或参加临床试验。如 HBsAg 及 HBV DNA 阳性, 服用伊布替尼的同时需抗 HBV 治疗, 预防 HBV 再激活。此例患者为 HBsAg 及 HBV DNA 阴性。

四、总结

临床工作中, 规范化诊断、规范化治疗以及根据预后因素分层治疗对 CLL 患者预后非常重要。观察和等待仍是早期、无症状 CLL 患者的标准治疗; 对于体能状态良好, 且无高危分子生物学和细胞遗传学标志的患者, FCR 方案依旧是标准治疗方案; 新药的出现为高龄、体弱患者带来了治愈的希望, 而这些新药在 del(17p)/TP53 基因突变阳性和复发难治性 CLL 患者中也展示出令人鼓舞的结果, 但这还需要进一步研究去证实。另外, 值得强调的是支持治疗在 CLL 的治疗过程中具有重要作用, 即使伊布替尼等新药不良反应较少, 但感染等也应引起足够重视, 疫苗接种预防感染值得进一步探讨。

参考文献

- [1] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the

- diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines [J]. *Blood*, 2008, 111 (12): 5446-5456. DOI: 10.1182/blood-2007-06-093906.
- [2] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [J]. *Blood*, 2016, 127 (20): 2375- 2390. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
- [3] 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. B 细胞慢性淋巴增殖性疾病诊断与鉴别诊断中国专家共识(2018 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(5): 359-365. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.05.002.
- [4] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会, 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.
- [5] 朱剑锋, 吴正东, 范磊, 等. FISH 检测 t(11;14) 对于七例不典型套细胞淋巴瘤的诊断意义[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2016, 33 (1): 13-16. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2016.01.004.
- [6] Miao Y, Cao L, Sun Q, et al. Spectrum and immunophenotyping of 653 patients with B-cell chronic lymphoproliferative disorders in China: A single-centre analysis [J]. *Hematol Oncol*, 2018, 36(1): 121-127. DOI: 10.1002/hon.2461.
- [7] Fan L, Miao Y, Wu YJ, et al. Expression patterns of CD200 and CD148 in leukemic B-cell chronic lymphoproliferative disorders and their potential value in differential diagnosis [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(12):3329-3335. DOI: 10.3109/10428194.2015.1030642.
- [8] Hu Z, Sun Y, Schlette EJ, et al. CD200 expression in mantle cell lymphoma identifies a unique subgroup of patients with frequent IGHV mutations, absence of SOX11 expression, and an indolent clinical course [J]. *Mod Pathol*, 2018, 31 (2): 327- 336. DOI: 10.1038/modpathol.2017.135.
- [9] An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17 (6): 779- 790. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30029-8.
- [10] Shanafelt TD, Kay NE, Rabe KG, et al. Hematologist/oncologist disease-specific expertise and survival: lessons from chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) [J]. *Cancer*, 2012, 118 (7): 1827- 1837. DOI: 10.1002/cncr.26474.
- [11] Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomized, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2010, 376 (9747):1164- 1174. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5.
- [12] 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, randomized, phase 3, non-inferiority trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17 (7): 928-942. DOI: 10.1016/S1470-2045 (16) 30051-1.
- [13] Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370 (12): 1101- 1110. DOI: 10.1056/NEJMoa1313984.
- [14] Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (25):2425- 2437. DOI: 10.1056/NEJMoa1509388.
- [15] 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.
- [16] Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370 (11): 997- 1007. DOI: 10.1056/NEJMoa1315226.
- [17] Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374 (4):311- 322. DOI: 10.1056/NEJMoa1513257.
- [18] Dreger P, Döhner H, Ritgen M, et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial [J]. *Blood*, 2010, 116 (14): 2438- 2447. DOI: 10.1182/blood- 2010- 03-275420.

(收稿日期:2018-05-03)

(本文编辑:刘志红)