

· 标准与讨论 ·

中国慢性淋巴细胞白血病诊断与治疗专家共识

近十几年来,国际上在慢性淋巴细胞白血病(CLL)基础研究、新的预后标志、诊断标准及治疗选择方面都取得了巨大进展,我国对 CLL 的研究也取得较大进展,但与国外研究差距较大,需要进一步规范临床诊断与治疗,促使我们制订中国 CLL 诊断与治疗专家共识,以促进我国各级血液科医生提高 CLL 及相关慢性 B 淋巴细胞增殖性疾病(B-LPD)的诊断和鉴别诊断水平,规范 CLL 的治疗。

一、诊断标准、分期及鉴别诊断

1. 诊断: CLL 是一种 B 淋巴细胞克隆性增殖的肿瘤性疾病,其特点为成熟形态的淋巴细胞在体内积聚,使血液和骨髓中淋巴细胞增多,进而引起淋巴结、肝、脾肿大,并可累及其他组织器官。CLL 特指 B 细胞肿瘤,既往 T-CLL 现称为 T 幼稚淋巴细胞白血病(T-PLL)小细胞变异型。CLL 的精确诊断主要依据血细胞计数、血涂片细胞形态学和免疫分型,不典型的患者需要结合其他检查进一步明确。

(1) 血液细胞学: CLL 的诊断要求外周血 B 淋巴细胞 $\geq 5 \times 10^9/L$,持续 3 个月以上;或尽管 B 细胞 $< 5 \times 10^9/L$,但骨髓表现为典型的 CLL 细胞浸润。在形态上,典型的 CLL 细胞为成熟的淋巴细胞,体积小,染色质呈凝块状,无核仁,胞质少,核质比高。而不典型细胞包括幼稚淋巴细胞,细胞核有切迹的细胞或细胞体积较大、胞质较丰富的成熟淋巴细胞,其核染色质浓集稍差,核质比小于正常成熟淋巴细胞,部分细胞有核仁。形态学上的典型 CLL 指不典型细胞 ≤ 0.10 ,幼稚淋巴细胞的逐渐增多一般和疾病的侵袭过程相关,而如果幼稚淋巴细胞在外周血淋巴细胞的比例 ≥ 0.55 ,则诊断为幼稚淋巴细胞白血病(PLL)。当幼稚淋巴细胞在外周血淋巴细胞中占 0.10~0.54 时,称为伴幼稚淋巴细胞增多的 CLL (CLL/PL)。

(2) 免疫表型: CLL 典型特征为 B 细胞表面抗原 CD5、CD19 和 CD23 阳性,同时也低水平表达 CD52、CD20 和膜表面免疫球蛋白(sIg),单克隆限制性地表达 κ 或 λ 轻链。CD79 β 和 FMC-7 阴性或弱表达,而 CD10、Cyclin D1 阴性。CLL 没有绝对特异性标志,因此,CLL 表面标志的组合才能帮助区别 CLL 和其他 B-LPD,根据表 1 所列免疫表型积分判断标准,典型 CLL 的积分为 4~5,而其他 B-LPD 大多为 0~2 分。积分为 3 分时应结合 Cyclin D1、荧光原位杂交(FISH)等检查结果,具体分析详见鉴别诊断。

(3) 其他诊断检查:其他一些检查能帮助评估患者的预后,但除细胞遗传学外,这些检查不推荐用来指导治疗。骨髓穿刺和活检可评估 CLL 骨髓浸润的程度和类型(弥漫型、

非弥漫型)。对于治疗后血细胞持续减少的患者,建议进行骨髓穿刺和活检以判断血细胞减少是原发病还是化疗所致。

表 1 诊断 CLL 的免疫表型积分系统

免疫标志	积分	
	1	0
CD5	阳性	阴性
CD23	阳性	阴性
FMC7	阴性	阳性
sIg	弱阳性	中等/强阳性
CD22/CD79b	弱阳性/阴性	中等/强阳性

(4) 关于单克隆 B 淋巴细胞增多症(MBL): MBL 表现为外周血的单克隆 B 淋巴细胞增多,但是 B 淋巴细胞计数 $< 5.0 \times 10^9/L$,同时患者无淋巴瘤的相关症状和体征,不能诊断为 CLL 或其他类型的淋巴瘤。

2. 分期: 目前临床仍广泛使用两种临床分期系统: Rai 和 Binet 分期系统(表 2、3),均以体格检查和标准的实验室检查为基础,简单易行,便于推广。

表 2 CLL 的 Rai 临床分期系统

分期	改良分期	临床特点	中位生存期(年)
0	低危	淋巴细胞增多	>10
I	中危	淋巴细胞增多+淋巴结肿大	7~9
II	中危	淋巴细胞增多+脾肿大	7~9
III	高危	淋巴细胞增多+Hb < 110 g/L	1.5~5
IV	高危	淋巴细胞增多+BPC < 100 $\times 10^9/L$	1.5~5

表 3 CLL 的 Binet 临床分期系统

分期	临床特点	中位生存期(年)
A	淋巴细胞增多+ <3 个区域的淋巴组织肿大	>10
B	淋巴细胞增多+ ≥ 3 个区域的淋巴组织肿大	7
C	Hb < 100 g/L 和(或) BPC < 100 $\times 10^9/L$	5

注: 5 个淋巴组织区域包括头颈部、腋下、腹股沟(单侧或双侧均计为 1 个区域)、肝和脾。A: 低危; B: 中危; C: 高危

3. 鉴别诊断: 根据以上诊断标准,典型 CLL 容易诊断。但当形态学、免疫表型不典型时,需排除以成熟淋巴细胞克隆性增生为表现的其他 B-LPD。其中毛细胞白血病(HCL)和 PLL 由于其特异的形态特点、临床特征及免疫表型,鉴别较容易,但对于套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区淋巴瘤(MZL)、

滤泡淋巴瘤(FL)等小淋巴细胞淋巴瘤的白血病期则需要谨慎鉴别,此时不仅免疫表型资料是必需的,有时需要病理活检结合免疫组化、FISH 等检查方能确诊。

按照免疫分型分析,B-LPD 的鉴别如图 1。CD5⁺ B-LPD: 主要是 CLL 与 MCL 鉴别,Cyclin D1、特别是 t(11;14)(q13;q32)最具鉴别诊断价值,Cyclin D1⁺ 或 t(11;14)阳性则诊断为 MCL;细胞核 Sox11 阳性则是 MCL 的特异标志,特别是对于诊断 Cyclin D1⁻ 或 t(11;14)阴性 MCL 具有重要价值。CD5⁻ B-LPD: 主要是 CD5⁻ CLL 与脾边缘区淋巴瘤(SMZL)的鉴别。

二、CLL 的治疗指征

CLL 的诊断确定后,首要问题不是选择如何治疗,而是考虑何时开始治疗。早期(无症状的 Binet A 和 B 及 Rai 0、I 和 II 期)患者无需治疗,每 2~3 个月随访 1 次;进展期(有症状的 Binet A 和 B 及 Rai 0、I 和 II, Binet C 和 Rai III、IV 期)患者需要治疗。

通常诊断 CLL 后至少满足以下 1 个条件时开始治疗:①进行性骨髓衰竭的证据,表现为贫血和(或)血小板减少进展或恶化。轻度的贫血或血小板减少而疾病无进展时可以观察。②巨脾(左肋缘下 >6 cm)或进行性或有症状的脾肿大。③巨块型淋巴结肿大(最长直径 >10 cm)或进行性或有症状的淋巴结肿大。④进行性淋巴细胞增多,如 2 个月内增多 >50%,或淋巴细胞倍增时间(LDT) <6 个月。⑤自身免疫性贫血和(或)血小板减少对皮质类固醇或其他标准治疗反应不佳。⑥在以前 6 个月内无明显原因的体重下降 ≥10%。⑦严重疲乏(如 ECOG 体能状态 ≥2;不能工作或不能进行常规活动)。⑧无其他感染证据,发热 >38.0 °C, ≥2 周。⑨无感染证据,夜间盗汗 >1 个月。⑩患者意愿。

淋巴细胞数不能作为治疗的唯一指标。另外决定是否治疗还应考虑到患者年龄及合并症等情况,年轻体质好的患

者治疗可以积极一些,而年老体弱、有合并症的患者如疾病无明显进展,选择治疗时更应保守。

三、疗效评估标准

评估疗效应该包括仔细体检和外周血、骨髓检查。影像学检查,特别是 CT 扫描,除了临床试验监测治疗反应外,不做常规要求(表 4)。

四、初治患者的治疗选择

对于有治疗指征的年轻(<65 岁)患者,应进行 FISH 检测 del(17p)[以 del(17p) >20% 为阳性]。有条件的单位可开展 p53 突变的检查,突变的意义等同于 del(17p)。

1. 对于无 del(17p)患者的治疗,按年龄及身体状况进行个体化治疗,选择如下:①较年轻、无并发症的患者,建议应用氟达拉滨、环磷酰胺组成的 FC 方案(氟达拉滨 25 mg · m⁻² · d⁻¹,第 1~3 天;环磷酰胺 250 mg · m⁻² · d⁻¹,第 1~3 天,每 28 d 为 1 个疗程)化疗。如经济条件许可,首选加用利妥昔单抗组成的 FCR 方案。利妥昔单抗 375~500 mg/m²,第 1 疗程 375 mg/m²,每个疗程第 1 天应用 1 次。也可应用其他核苷类似物如喷托司汀(P)联合环磷酰胺、利妥昔单抗组成的 PCR 方案。氟达拉滨、环磷酰胺针剂及口服剂型均可。另外,COP ± R、CHOP ± R 方案也可在部分患者应用,但有效率不及 FC 为基础的方案高。②年龄较大,或有严重并发症不能耐受的患者,单药应用氟达拉滨(30 mg · m⁻² · d⁻¹,第 1~3 天,每 28 d 为 1 个疗程)、苯达莫司汀、瘤可宁、环磷酰胺或利妥昔单抗均可。③合并自身免疫性溶血性贫血(AIHA)的患者,首先应用糖皮质激素控制溶血,如反应不佳则开始针对 CLL 的治疗。避免单独应用氟达拉滨,但在严密观察下应用 FC 或 FCR 方案。

2. 伴 del(17p)患者的治疗选择:①如年轻有供者,考虑异基因造血干细胞移植,也可采用减低预处理剂量的移植以减轻不良反应,扩大应用范围。②FCR 方案治疗,剂量、用法

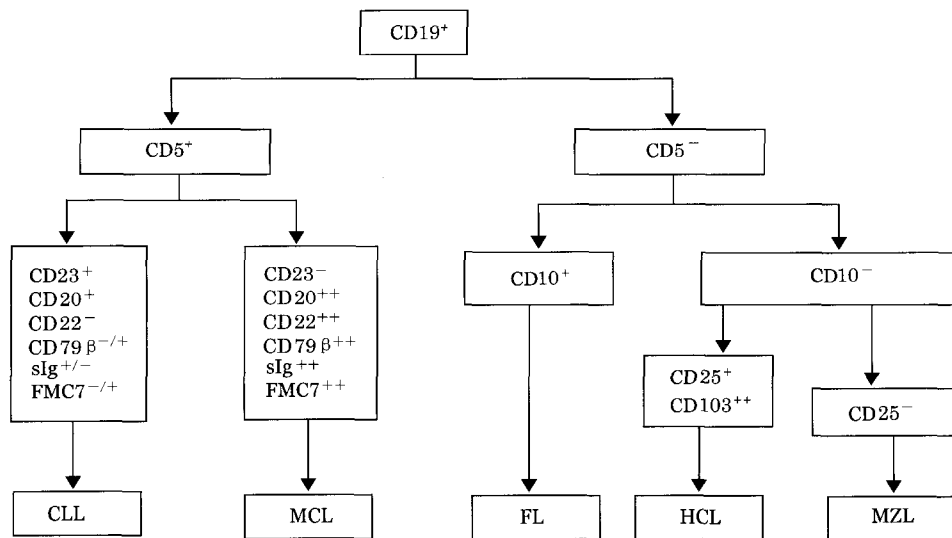


图 1 B 淋巴增殖性疾病的免疫表型鉴别诊断

表 4 CLL 治疗后疗效评估标准(2008 NCCN 标准)

评估指标	完全反应(CR)	部分反应(PR)	进展(PD)
A 组			
淋巴结	最大淋巴结长径 < 1.5 cm	缩小 $\geq 50\%$ ^a	增加 $\geq 50\%$ 或出现新病灶
肝	正常	缩小 $\geq 50\%$	增加 $\geq 50\%$ 或出现新病灶
脾	正常	缩小 $\geq 50\%$	增加 $\geq 50\%$ 或出现新病灶
外周血淋巴细胞 ($\times 10^9/L$)	< 4	降低 $\geq 50\%$	增高 > 50%
骨髓	增生正常; 淋巴细胞 < 0.300; 无淋巴结	较基线下降 50% 或仍存在淋巴结	
B 组			
中性粒细胞 ($\times 10^9/L$)	≥ 1.5	≥ 1.5 或较基线提高 $\geq 50\%$	
血小板 ($\times 10^9/L$)	> 100	> 100 或较基线提高 $\geq 50\%$	较基线降低 $\geq 50\%$ (CLL 所致)
血红蛋白	> 110 g/L	> 110 g/L 或较基线提高 $\geq 50\%$	较基线降低 > 20 g/L (CLL 所致)
其他	维持 ≥ 2 个月	维持 ≥ 2 个月	Richter 综合征

注:^a: 多个淋巴结最大长径与垂直径乘积之和(通过 CT 或查体); A 组代表肿瘤负荷; B 组代表骨髓造血功能; CR: 上述标准全部符合且无疾病相关症状; PR: 至少符合 A 组 2 条 + B 组 1 条; PD: 上述指标有 1 条符合即可; CRu: 其他达到 CR, 但未确定是否骨髓活检有淋巴结; nPR: 其他达到 CR, 但骨髓活检有淋巴结; 稳定: 未达到 PR 同时未进展者

同前。③阿仑单抗(CD52 抗体): 单独应用或与 FCR 联合组成四药联合方案。④大剂量甲泼尼龙(HDMP): $1 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 第 1~5 天, 每 28 d 为 1 个疗程。

3. 初治方案应用过程中, 如果应用联合化疗 4 个疗程未达到部分缓解(PR)及以上疗效, 或应用 2 个疗程仍出现疾病进展, 应按照难治 CLL 应用二线方案。

五、复发、难治性患者的治疗

难治性 CLL 定义: 对核苷类似物治疗无反应, 或虽然有反应(CR 或 PR)但停止治疗后 6 个月以内疾病再次进展, 或干细胞移植后 1 年内疾病进展或复发。

复发 CLL 的治疗指征同初治。停止治疗 12 个月后复发, 可以按照原方案治疗。停止治疗 12 个月内复发, 则按照难治性 CLL 进行二线治疗。

对于未应用氟达拉滨为基础的治疗或未应用利妥昔单抗者, 可采用 FCR 方案治疗, 对于初治时应用过 FCR 者, 可以应用阿仑单抗、大剂量甲泼尼龙治疗。有条件进行移植的患者可应用异基因造血干细胞移植, 对于化疗有效($\geq \text{PR}$)者, 也可选择自体造血干细胞移植。对于老年或有较严重合并症的患者, 保守治疗不失为合适选择。

同时疾病复发或进展时应注意排除 Richter 转化的可能。

CLL 的总体诊治策略见图 2。

六、CLL 的巩固维持治疗及意义

有临床试验显示, 在氟达拉滨为基础的初始治疗后, 应用利妥昔单抗或阿仑单抗巩固维持治疗可以提高反应率, 延长反应时间及总生存。因此, 对于经费许可的患者可以应用利妥昔单抗维持治疗, 每 3 个月 1 次, 最好直至三色或四色流式细胞术检测的 CLL 微量残留病阴性。

七、并发症的治疗

1. 并发自身免疫性血细胞减少如 AIHA 及免疫性血小板减少(ITP)的治疗: ①激素: 首选糖皮质激素, 泼尼松 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 有效率约 75%, 几天至几周起效, AIHA 还需每

天口服叶酸 5 mg, 血小板或血红蛋白/网织红细胞正常后, 逐渐减量, 2~3 个月减完。但仅 1/3 患者可获长期持续缓解, 大多数(65%)患者在激素减量过程中复发, 需要激素维持治疗或变换其他治疗。②静脉丙种球蛋白(IVIG): 如果激素治疗 7~10 d 无反应, 加 IVIG $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 5 \text{ d}$, 起效快而短暂, 常需每 3~4 周重复使用。③利妥昔单抗: 治疗 AIHA 的疗效逐渐肯定, 并同时治疗 CLL 本病。④其他: 如环孢素、脾切除等疗法, 部分有效。

对于以上治疗效果不好的患者, 应用化疗后部分患者可有效。

2. 感染的防治: CLL 容易并发感染, 感染防治是 CLL 治疗的重要方面, 也是决定 CLL 治疗成败的重要影响因素。尤其应用联合化疗后, 感染的发生率进一步增加。感染的防治包括: ①如血清 IgG < 5 g/L, 则每月给予 IVIG 0.3~0.5 mg/kg, 维持谷浓度 > 5~7 g/L; ②注意 CLL 化疗前后病毒、细菌、真菌感染的预防和治疗, 尤其注意乙型肝炎病毒携带者乙肝病毒激活的监测。

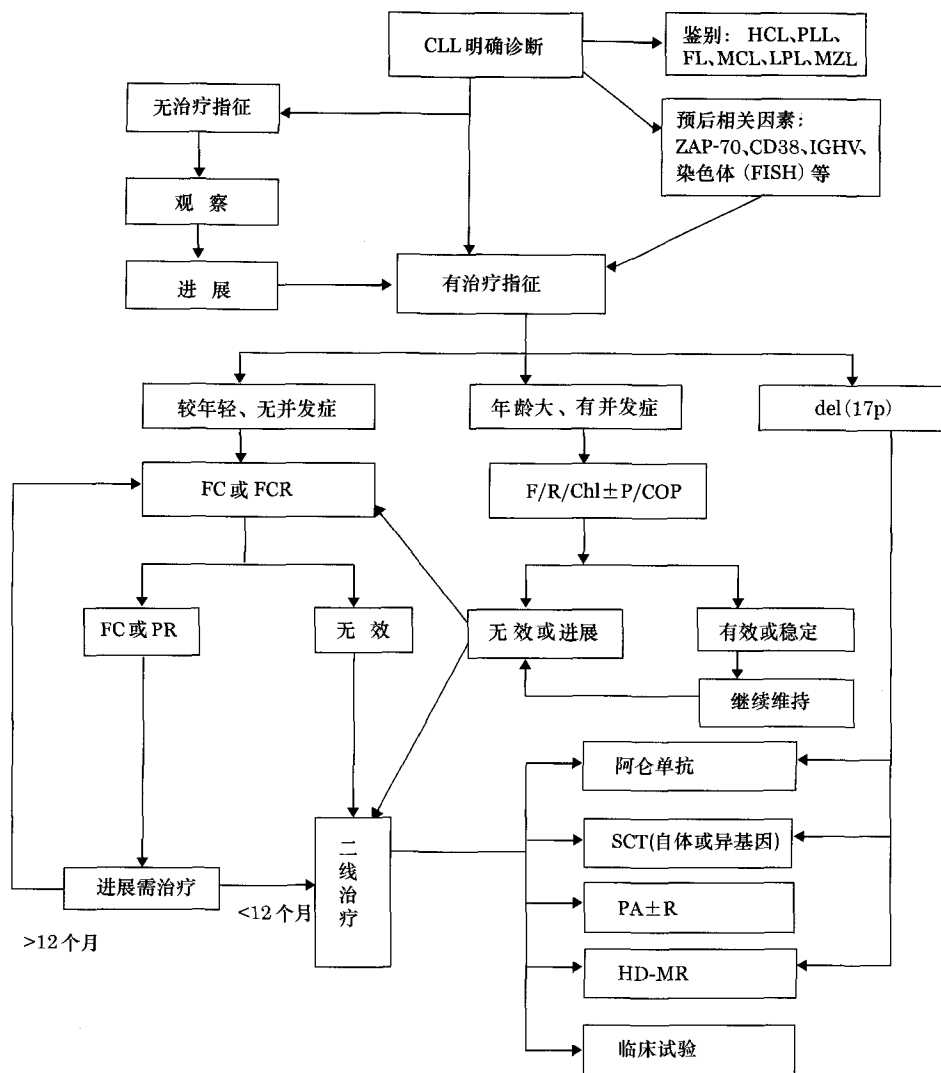
八、Richter 转化的治疗

广义的 Richter 转化指 CLL 转化为所有淋巴系统的其他肿瘤, 如弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)、PLL、霍奇金淋巴瘤、HCL 及其他类型的淋巴瘤。其中最常见的是转化为 DLBCL, 称为 Richter 综合征。转化发生在疾病晚期, 肿大淋巴结的病理组织学是确诊的主要手段。Richter 综合征治疗效果明显差于原发的 DLBCL, 可以采用 R-CHOP 或 RICE 等 DLBCL 的二线治疗方案治疗, 有条件的可进行异基因造血干细胞移植。

九、预后因素

1. 临床分期: 仍是评价 CLL 患者预后的一个简单而有效的指标。它将患者分为低危、中危、高危组, 三组的生存期有显著差异(表 2, 3)。

2. 其他预后因素: 是近年来的研究重点, 有条件的单位应积极开展, 但除 del(17p) 外, 对于预后和治疗选择尚无一



PA: 嘌呤类似物; C: 环磷酰胺; R: 利妥昔单抗; F: 氟达拉滨; Chl: 苯丁酸氮芥; P: 泼尼松; SCT: 造血干细胞移植; HD-MP: 大剂量甲泼尼龙

图 2 CLL 的治疗策略

致意见,也不影响治疗时机的选择。

(1)细胞遗传学:采用间期 FISH 技术,80% 以上的 CLL 患者存在细胞遗传学异常。del(13q) 最常见,其他常见异常包括 +12、del(11q)、del(6q) 及 del(17p)。单纯 del(13q) 预后良好,正常核型与 +12 预后中等,del(11q) 与 del(17p) 预后差。

(2)免疫球蛋白重链可变区基因 (IGHV) 突变情况:约 50% 的 CLL 患者的白血病细胞有 IGHV 的体细胞突变。比起突变的 IGHV 患者,未突变者进展快、预后差。

(3)ZAP-70 和 CD38 的表达:CLL 患者的 B 细胞 ZAP-70 或 CD38 表达与 IGHV 突变情况有一定相关性,ZAP-70 (≥ 20%)、CD38 (> 30%) 阳性患者预后差。

(4)血清标记:很多血清标志,包括可溶性 CD23 水平、胸腺嘧啶核苷激酶 (TK)、血浆 β₂ 微球蛋白 (β₂-MG) 等能提

供有关疾病进展和生存等预后信息。

参加共识讨论的专家:中国医学科学院血液学研究所、血液病医院:王建祥、邱录贵;江苏省人民医院:李建勇;上海交通大学瑞金医院:沈志祥;哈尔滨血液肿瘤研究所:马军;北京大学第一医院:任汉云;北京大学人民医院血研所:江滨;北京协和医院:周道斌;苏州大学附属第一医院:吴德沛;浙江大学附属第一医院:金洁;上海交通大学附属上海市第一医院:王椿;第二军医大学长海医院:王健民;四川大学华西医院:刘霆;华中科技大学附属协和医院:邹萍;南方医科大学附属南方医院:刘启发;广东省人民医院:杜欣;福建医科大学附属协和医院:胡建达;山东大学附属齐鲁医院:纪春岩;中南大学第二附属医院:张广森;西安第四军医大学西京医院:陈协群;第三军医大学附属新桥医院:陈幸华

(收稿日期:2009-12-15)