

《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)》解读

徐卫 李建勇

Interpretation of the guidelines for diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma in China (2018 edition)

Xu Wei, Li Jianyong

Corresponding author: Xu Wei, Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China. Email: xuwei0484@jsph.org.cn

近年,在慢性淋巴细胞白血病(CLL)的基础研究、新的预后标志、诊断标准及治疗等方面取得了巨大进展,为提高我国血液科医师对CLL诊断、鉴别诊断及规范化治疗水平,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和中国CLL工作组组织相关专家对2015年版CLL/小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)的诊断与治疗指南进行了更新修订。现就2018年版新修订指南进行解读。

一、诊断

CLL和SLL均为单克隆、成熟样小淋巴细胞的淋巴系统恶性疾病,两者的区别在于CLL临床多表现为外周血和骨髓异常淋巴细胞浸润的白血病样表现;而SLL多为淋巴器官肿大的淋巴瘤样表现和骨髓受累。

(一)诊断标准

CLL诊断要求外周血B淋巴细胞 $\geq 5 \times 10^9/L$;外周血B淋巴细胞必须经流式细胞术检查确认为克隆性,即细胞表面限制性表达免疫球蛋白的 κ 或 λ 轻链(sIg κ 或sIg λ);另外,sIg阴性CD19细胞 $> 25\%$ 也支持克隆性。外周血涂片的形态学特征为成熟样小淋巴细胞(观察CLL细胞形态学外周血涂片优

于骨髓涂片),这些细胞可能混有大而不典型的细胞、分裂细胞或 $< 55\%$ 的幼稚淋巴细胞(简称幼淋巴细胞)。如果外周血幼淋巴细胞占淋巴细胞的比例 $\geq 55\%$ 则诊断为幼淋巴细胞白血病(PLL),细胞形态学对诊断B-PLL至关重要;10%~54%则诊断为CLL/PL(CLL的一种变异型),幼淋巴细胞比例增高者预后不佳,同时需结合其他指标确认是否转化,特别是进行性增高时。对于外周血存在克隆性B细胞,但B淋巴细胞绝对计数 $< 5 \times 10^9/L$,同时不伴有淋巴结和器官肿大(所有淋巴结 $< 1.5\text{ cm}$)、血细胞减少和淋巴增殖性疾病相关症状的患者,应诊断为单克隆B淋巴细胞增多症(MBL);MBL大多CD5 $^+$,且呈典型的CLL表型,也可CD5 $^-$;CLL表型的MBL,根据外周血B淋巴细胞绝对计数分为低计数MBL($< 0.5 \times 10^9/L$)及高计数MBL($\geq 0.5 \times 10^9/L$),前者进展为CLL的风险很小,无需常规随访,后者每年1%~2%进展为需要治疗的CLL,所以处理原则同早期CLL。几乎所有的CLL来自MBL,所以确诊的CLL患者,应尽可能追溯既往血细胞变化,可以初步了解疾病进展速度。对于非CLL表型的MBL应进行包括影像学在内的系统检查,以排除其他外周血受累的非霍奇金淋巴瘤。

对于外周血B淋巴细胞 $< 5 \times 10^9/L$,同时伴有骨髓浸润所致血细胞减少或贫血的患者(无论有无髓外病灶)也应诊断为CLL。SLL的诊断必须依赖组织病理学检查,证实存在由于肿瘤细胞浸润导致的淋巴结和(或)脾脏肿大,同时外周血B淋巴细胞 $< 5 \times 10^9/L$ 。

(二)免疫表型

大多数CLL细胞表达CD5(表达强度低于T细胞,临床上需注意假阴性可能)和B细胞抗原CD19、CD20和CD23。典型的CLL免疫表型为CD5 $^+$ 、CD23 $^+$ 、CD43 $^{+/-}$ 、CD10 $^-$ 、CD19 $^+$ 、CD20 $^{\text{dim}}$ (dim:弱表达)、sIg $^{\text{dim}}$ 和CCND1 $^-$ (此抗原需通过免疫组织化学检测);部分患者可能表现为sIg $^{\text{bright}}$ (bright:强表达)、CD23 $^{-/\text{dim}}$ 、FMC7弱阳性。由于同样是CD5 $^+$ 的套细

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.05.003

作者单位:210029 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,江苏省肿瘤个体化医学协同创新中心

通信作者:徐卫,Email: xuwei0484@jsph.org.cn

胞淋巴瘤(MCL)或CD5⁺、FMC-7⁺、CD23⁻, sIg及CD20表达强于CLL等的其他B细胞慢性淋巴增殖性疾病(B-CLPD),与CLL有类似的免疫表型,因此对于免疫表型不典型的CLL(CD23^{dim}或阴性、CD20^{bright}、sIg^{bright}或FMC-7⁺等),需要采用流式细胞术检测CD200,免疫组织化学染色检测CCND1、SOX11、LEF1等(CLL表达CD200及LEF1,MCL表达CCND1及SOX11),以及荧光原位杂交(FISH)检测t(11;14),以便与MCL相鉴别。

(三)鉴别诊断

CLL主要需与其他B-CLPD鉴别,如MCL、脾边缘区淋巴瘤(SMZL)、淋巴浆细胞淋巴瘤(LPL)/华氏巨球蛋白血症(WM)、滤泡淋巴瘤(FL)、毛细胞白血病(HCL)等。细胞形态学、免疫分型、细胞化学染色是基本的鉴别手段,部分患者需结合组织病理学(包括骨髓、淋巴结、脾脏等)、染色体核型分析、FISH及基因突变等检查手段才能确诊,具体参照《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)》(中华血液学杂志2018年第5期)。另外临床上诊断B-CLPD时需注意以下问题:①诊断CD5阴性CLL需特别慎重,尤其要注意假阴性可能;②除CLL、MCL外,其他如LPL/WM、SMZL等也可CD5阳性。

二、预后指标

CLL患者中具有明确预后意义的指标为细胞遗传学的异常、免疫球蛋白重链可变区(IGHV)基因突变状态、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、疾病临床分期(Rai/Binet分期)和年龄等,这些指标已经过较大规模样本的检验,建议常规开展。

由于CLL细胞为相对成熟的淋巴细胞,分裂能力差,常规核型分析难以获得中期分裂象或质量差,CpG刺激的外周血淋巴细胞染色体核型分析可以将染色体异常检出率提高到近80%,且可以发现复杂核型(预后差)等异常,应尽可能开展。间期FISH不受细胞是否分裂的影响,是目前国内外最常用的细胞遗传学检测技术,采用FISH与一组探针可以发现大约80%的CLL患者存在细胞遗传学的异常,并且这些异常对于CLL的治疗方案的选择和预后具有重要的意义。具有单纯del(13q)的CLL患者预后较好,染色体正常和+12预后中等,而具有del(11q)(ATM基因缺失)或del(17p)(TP53基因缺失)的CLL患者预后明显差于染色体正常或单纯del(13q)的患者。同时由于CLL疾病进展过程中可能获得新的遗传学异常,因此对于临床上出现疾病

进展、复发、耐药的患者在接受新的治疗方案前应该再次进行del(17p)、del(11q)等检查。del(17p)的阳性标准目前国际上没有统一的规定,但一般认为至少>10%。

初诊CLL患者需进行IGHV基因突变状态检测。IGHV基因突变状态(以2%突变为判定标准)是判断CLL预后的独立指标,不具有IGHV基因突变的CLL患者预后明显差于具有突变的患者,同时VH3-21基因是独立于IGHV基因突变状态的预后不良标志。与TP53基因异常(缺失和/或突变)等不同,IGHV基因突变状态一般不随病情变化而变化,无需反复检查。CD38、ZAP70和CD49d高表达亦被认为是影响CLL患者预后的不良因素,但是由于流式细胞术检测ZAP70技术难以标准化,因此除了一些临床试验,不推荐常规进行ZAP70的检测。此外,TP53基因突变与del(17p)具有同样的预后价值,应常规开展。NOTCH1、SF3B1、BIRC3、BRAF等基因突变均是预后不良标志,但目前不推荐常规检测。TP53等基因的亚克隆的预后价值有待进一步探讨。

推荐应用CLL国际预后指数(CLL-IPI)进行综合预后评估。CLL-IPI通过纳入TP53缺失和(或)突变、IGHV基因突变状态、 β_2 -MG、临床分期、年龄,将CLL患者分为低危、中危、高危与极高危组。但上述预后因素主要由接受化疗或化学免疫治疗患者获得,新药或新的治疗策略(如CAR-T细胞治疗等)可能克服或部分克服上述不良预后因素,即新药或新的治疗策略可能具有不同的预后模式,其预后因素有待进一步探讨。

三、治疗

(一)治疗指征

与其他惰性淋巴增殖性疾病一样,CLL确诊后不是选择何种治疗方案,而是明确是否需要治疗。对于具有治疗指征的患者应尽快进行相应治疗,而不具有治疗指征的患者则不应该过早进行治疗(尤其是含有化疗药物的治疗方案),因为目前没有证据显示过早干预可以改善患者的生存,并且可能导致治疗相关不良反应。

(二)治疗

CLL分层治疗包含:①基于患者一般身体状态和伴发疾病的分层治疗,包括年龄、体能状态(ECOG评分)和伴发疾病[疾病累积评分(CIRS)]的全面评估,对于一般状态较好的患者可以考虑多药联合的治疗策略,而对于较差的患者一般采用低

强度治疗为主;②基于患者细胞遗传学和分子生物学的分层治疗,对于具有高危遗传学和分子生物学特征的CLL患者推荐伊布替尼为代表的新药治疗;③对于复发难治性患者,根据既往治疗反应、缓解期的长短选择治疗方案,一般推荐伊布替尼等新药治疗;④无论是初治还是复治,目前临床试验较多,优先推荐临床试验。

CLL8临床试验中,FCR(利妥昔单抗联合氟达拉滨、环磷酰胺)方案的良好疗效奠定了其在年轻、体能状态好的CLL患者中作为标准一线治疗方案的地位。由于FCR方案较大的免疫抑制及血液学不良反应,限制了其在老年或伴有严重疾病患者中的使用。在CLL10临床试验中发现,接受BR(苯达莫司汀联合利妥昔单抗)方案者,其反应率、无进展生存(PFS)及微小残留病(MRD)持续阴性等方面虽不及FCR方案,但患者的总生存(OS)与FCR方案相近,且耐受性良好。亚组分析发现仅年龄 ≤ 65 岁的患者,可从FCR方案中获益,而对于年龄 > 65 岁的患者FCR方案并不优于BR方案,而接受FCR方案者血细胞减少及感染的发生率却显著高于接受BR方案者。同时,BR方案在MaBLLe试验中与利妥昔单抗联合苯丁酸氮芥(R-Chl)进行比较,前者的完全缓解(CR)率高于后者,且并未明显增加不良反应。因此,对于年轻的、体能状态好的患者,FCR依旧是标准一线治疗方案,而BR方案更加适合年龄 > 65 岁且体能状态良好的老年患者,预计2018年我国苯达莫司汀可以上市,批准的适应证为初治CLL。在目前国内苯达莫司汀未上市的情况下,减低剂量的FCR(FCR-Lite)不良反应也相应减低,并具有良好疗效。

CLL11临床试验中,比较了CIRS > 6 分或肌酐清除率 < 70 ml/min的初诊CLL患者接受Chl单药、奥滨尤妥珠单抗联合Chl(G-Chl)或R-Chl方案的疗效,G-Chl和R-Chl方案较Chl单药治疗反应率明显升高,生存时间明显延长,且G-Chl方案较R-Chl方案有更高的MRD阴性率及更长的PFS时间。因此,G-Chl和R-Chl方案对于老年、体能状态差、不能耐受强烈化疗的患者具有较好的疗效。在目前国内奥滨尤妥珠单抗未上市的情况下,R-Chl方案也能显著改善老年体弱患者的生存。

伊布替尼是一种口服的BCR信号通路中布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)选择性抑制剂。伊布替尼被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于CLL一线治疗是依据RESONATE-2的研究结果,结果显示单药

伊布替尼和Chl治疗初诊老年CLL患者,前者较后者显著增加患者的治疗总有效率,延长患者的PFS和OS期。进一步亚组分析发现,伊布替尼可显著延长具有del(11q)、IGHV基因无突变患者的PFS期。而在伊布替尼组,有无del(11q)或IGHV基因突变,PFS差异无统计学意义。从安全性来看,伊布替尼的耐受性也较Chl好。因此,单药伊布替尼适合老年CLL患者的一线治疗。伊布替尼治疗复发难治性CLL也具有较好的疗效及安全性,2017年11月伊布替尼在我国上市,已获批准的适应证为复发难治性CLL。

总之,新药时代的一线治疗,对于体能状态良好的患者,FCR方案依旧是标准治疗方案;对于年龄较大,且体能状态良好的患者,BR方案更为适合;若患者体能状态差,不能耐受细胞毒性药物,R-Chl方案及伊布替尼单药可延长患者生存时间。具有del(17p)/TP53突变、IGHV基因无突变的患者预后较差,FCR方案并不能克服这些危险因素的不良预后,而目前有研究表明伊布替尼等新药可使这部分患者获益。

对于接受FCR方案治疗后缓解期超过24~36个月的患者,复发后再次使用FCR方案仍可使患者再次获得缓解,然而,较强的骨髓抑制及可能出现的del(17p)/TP53突变克隆演变限制了FCR方案的使用。而伊布替尼等对伴有TP53基因异常的复发难治性CLL有较好疗效,并且患者耐受性良好。对于少数年轻、体能状态好、有造血干细胞供者来源的高危(免疫化疗后短时间内进展、TP53基因异常、复杂核型等)患者,allo-HSCT目前仍是一种有效的治疗手段。新药联合CAR-T细胞治疗对于复发难治性CLL患者的疗效值得期待。

(三)支持治疗

由于大多数CLL患者发病年龄较大,存在体液免疫缺陷且治疗方案大多含有免疫抑制剂,因此CLL患者存在较大的各种病原体(细菌、病毒)感染的风险。对于机体免疫球蛋白偏低的患者,建议输注丙种球蛋白至IgG $> 5 \sim 7$ g/L以提高机体非特异性免疫力。对于使用嘌呤类似物治疗的患者,由于感染风险很高,必须密切监测各种病毒指标。对于需要输注血制品的患者,推荐所有血制品进行辐照以防止输血相关GVHD的发生。如果发生自身免疫性血细胞减少症,在确诊的前提下推荐使用糖皮质激素、利妥昔单抗、静脉丙种球蛋白、环孢素A、脾切除等控制相应症状。氟达拉滨可能引起自身免

疫性溶血性贫血(AIHA),对治疗前已存在AIHA或治疗中出现AIHA的患者,应禁止单用氟达拉滨治疗;对肌酐清除率<30 ml/min者禁用氟达拉滨,30~70 ml/min者则剂量减半。推荐治疗前预防接种。

(四)疗效评价

根据临床症状(B症状)和体征(淋巴结和肝、脾肿大)以及常规实验室检测指标(血细胞计数等)来评判疗效,对于疗效为CR的患者,应进行骨髓穿刺及活检检查。骨髓检查时机:化疗或化学免疫治疗结束后2个月;需要伊布替尼等持续治疗的患者,应在患者达到最佳反应至少2个月后。骨髓活检对于确认CR为必需检查,对于其他条件符合CR而免疫组织化学检出CLL细胞组成的淋巴小结的患者,评估为结节性部分缓解(nPR)。MRD阴性与患者长

期生存相关,但需要大规模的前瞻性临床试验的验证,以证明清除MRD的重要性。

四、总结和展望

随着诊断技术的提高和国民生活方式的改变,我国新诊断的CLL患者呈现逐年增多的态势,由于以往我国临床医师对于CLL疾病了解不足,导致临床诊疗过程中出现不规范甚至过度治疗。CLL是异质性较大的疾病,准确判断每例患者病情并做出治疗选择尤为重要,同时伊布替尼等新药的出现,正在逐步改变CLL的治疗模式。二代测序等新技术的不断成熟和应用,为CLL患者的精准治疗提供了可能。因此,对于CLL指南的深入理解和解读有助于我国临床医师对CLL患者进行更加准确的病情判断和个体化治疗,提高CLL诊断和治疗水平。

(收稿日期:2018-03-23)

(本文编辑:刘志红)

《中华血液学杂志》第九届编辑委员会委员名单

顾问 曹雪涛 陈赛娟 阮长耿

名誉总编辑 王建祥

总编辑 黄晓军

副总编辑 胡豫 马军 邵宗鸿 沈志祥 吴德沛 肖志坚 张凤奎

编辑委员(按汉语拼音排序) 艾辉胜 秘营昌 常英军 陈虎 陈方平 陈芳源 陈国安 陈国强
陈洁平 陈苏宁 陈协群 陈元仲 程涛 董文革 方美云 冯建明 付蓉 高春记
高子芬 韩明哲 侯健 侯明 胡豫 胡灯明 胡建达 黄河 黄慧强 黄晓军
纪春岩 江明 江倩 金洁 克晓燕 赖永榕 李娟 李薇 李晓 李艳
李建勇 李军民 李扬秋 李玉明 梁爱斌 刘红 刘林 刘霆 刘代红 刘开彦
刘启发 刘卓刚 罗建民 马军 牛挺 裴雪涛 彭军 邱录贵 任汉云 邵宗鸿
沈志祥 石远凯 宋永平 孙自敏 王椿 王敏 王欣 王季石 王健民 王景文
王学锋 魏旭东 吴德沛 肖志坚 徐卫 徐开林 杨林花 杨仁池 于力 张梅
张曦 张凤奎 张广森 张连生 张晓辉 赵洪国 赵维莅 赵永强 郑以州 周晋
周道斌 周剑峰 朱军 竺晓凡

通讯编委(按汉语拼音排序) 白海 常春康 崔久崧 杜欣 冯四洲 韩冰 韩艳秋 胡炯
贾永前 姜尔烈 李剑 刘兵 刘澎 钱文斌 邱林 汝昆 施均 宋玉琴
孙春艳 唐晓文 佟红艳 王迎 王昱 王宏伟 魏辉 吴彤 肖扬 许兰平
俞文娟 张磊 张翼鹭 郑国光 庄俊玲