

·指南解读·

慢性淋巴细胞白血病 2011 年 NCCN 诊疗指南解读

范磊 徐卫 李建勇

【关键词】 白血病,淋巴细胞,慢性; 医师治疗模式; 指南

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (CLL/SLL) 是一种以单克隆、成熟小淋巴细胞在外周血、骨髓和淋巴组织不断蓄积为特征,并产生相应临床症状的一种慢性 B 淋巴细胞增殖性疾病。美国国家综合癌症网络 (NCCN) 每年都会对 CLL 的诊疗规范至少进行一次更新,2010 年 11 月 29 日发布了 2011 年第 1 版非霍奇金淋巴瘤诊疗指南,现对其中的 CLL 部分进行解读。

1 诊断

CLL 和 SLL 均为起源于单克隆、成熟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 多为淋巴结、器官肿大的淋巴瘤样表现。CLL 仅为 B 细胞疾病,以前所谓的 T-CLL 目前归为 T 细胞幼淋巴细胞白血病 (PLL)。

1.1 诊断标准

CLL 诊断的最低要求是持续性 (3 个月) 的外周血 B 淋巴细胞 $\geq 5 \times 10^9 / L$ (如外周血 B 细胞 $< 5 \times 10^9 / L$ 同时伴有骨髓浸润所致血细胞减少或疾病相关症状者也诊断为 CLL),并且 B 细胞的克隆性需要经过流式细胞术确认。外周血涂片特征性的形态学为成熟小淋巴细胞,可能混有大而不典型的细胞、分裂细胞或最多不超过 55% 的幼淋巴细胞。如果外周血幼淋巴细胞在淋巴细胞中的比例 $\geq 55\%$,则诊断为 PLL。对于外周血存在克隆性 B 细胞,但 B 细胞数 $< 5 \times 10^9 / L$,同时不伴有淋巴结肿大 ($< 1.5 \text{ cm}$) 和器官肿大、血细胞减少和其他疾病相关症状的患者,诊断为单克隆 B 淋巴细胞增多症 (MBL)。

SLL 的诊断需符合: (1) 淋巴结肿大和 (或) 脾脏大; (2) 无骨髓浸润所致血细胞减少; (3) 外周血 B 淋巴细胞 $< 5 \times 10^9 / L$; (4) 典型的免疫表型 (同 CLL)。同时尽可能组织病理学证实。

1.2 免疫表型

CLL 的典型免疫表型: CD_{20}^{+} , CD_{23}^{+} , CD_{45}^{low} , CD_{10}^{-} , CD_{19}^{+} , CD_{20}^{+} , sIg^{dim} 和 cyclin D1⁻; 部分患者免疫表型不典型 (sIg^{dim} , CD_{20}^{high} 或 CD_{23}^{dim}), 同时由于部分套细胞淋巴瘤 (MCL) 可能 CD_{23}^{+} 等, 所以对所有患者特别是免疫表型不典型者, 需要进行 cyclin D1 的免疫组织化学染色和 (或) 利用荧光原位杂交 (FISH) 检测 $t(11;14)$ 与 MCL 相鉴别。

1.3 推荐预后相关指标

NCCN 推荐对初诊 CLL 利用细胞遗传学技术 (常规核型 DOI: 10.3760/cma.j.isan.1009-9921.2011.02.025

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

通信作者: 李建勇, Email: lijianyonglm@medmail.com.cn

分析或 FISH) 检测 $t(11;14)$, $t(11q;v)$, $+12$, $del(11q)$, $del(13q)$, $del(17p)$ 等染色体异常。大约 80% 的 CLL 患者存在染色体异常, 这些异常对于 CLL 的诊断、鉴别诊断、治疗方案的选择和预后具有重要意义。单纯 $del(13q)$ 的 CLL 患者预后较好, 染色体正常和 $+12$ 预后中等, 而伴 $del(11q)$ 或 $del(17p)$ 的患者预后差, 特别是 $del(17p)$ 患者预后最差。CLL 疾病发展过程中可能获得新的遗传学异常, 对于疾病进展、复发、耐药的患者在开始新的治疗前应再次进行细胞遗传学评估。

初诊 CLL 患者进行免疫球蛋白可变区基因 (IgVH) 突变状态检测和利用流式细胞术或免疫组织化学检测 CD_{38} 和 ZAP70 的表达。IgVH 突变状态 (以 2% 突变为判定标准) 是主要的预后指标, 不具有 IgVH 突变的患者预后明显差于突变患者, VH3-21 基因是独立于 IgVH 突变状态的不良预后标记。而 $CD_{38} (> 30\%)$ 和 ZAP70 ($> 20\%$) 高表达亦是 CLL 预后的不良因素, 但由于 ZAP70 检测尚未标准化, 因此除了临床试验, 不推荐常规检测。

1.4 其他相关检查

初诊 CLL 患者必须进行以下检查项目: (1) 体格检查: 特别是淋巴结区域 (包括咽淋巴环) 和肝脾的大小; (2) 体能状态; (3) B 症状: 盗汗 (透湿性出汗)、非感染性发热 (连续 3 d 体温超过 $38^{\circ}C$)、体质量减轻 (6 个月内体质量减轻 10%); (4) 血常规检测, 包括白细胞计数、白细胞分类和血小板计数等; (5) 血清生化检测, 包括乳酸脱氢酶等; (6) 预期使用抗 CD_{20} 单抗的患者检测 HBV; (7) 如拟采用蒽环类或蒽醌类药物治疗的患者, 多孔动脉造影术 (MUGA) 扫描或超声心动图检测; (8) 育龄女性化疗前妊娠试验。特殊情况下检测项目: 免疫球蛋白定量; 网织红细胞计数和直接 Coombs 试验; 治疗前胸部/腹部/盆腔 CT (特别是外周存在淋巴结肿大和症状并且提示可能存在巨块型淋巴结); β_2 -微球蛋白; 尿酸; 治疗前单侧的骨髓活检 (\pm 涂片); 生育和精子库相关问题的讨论等。CLL 不推荐 PET-CT 常规检查, 但对于怀疑存在 Richter 转化的患者可以行 PET-CT 以指导淋巴结活组织检查部位。

2 治疗

2.1 治疗指征

与急性白血病不同, 并不是所有确诊 CLL 的患者都必须立刻进行治疗, 大约 1/3 初诊 CLL 患者经过规范的临床评估后并不需要积极治疗, 采用“观察与等待”策略。治疗指征: (1) 符合并愿意参加临床试验 (尤其对于预期使用传统治疗无法治愈的 CLL 患者, 推荐一线参加临床试验); (2) 严重的疾病相关症状: 严重疲乏、夜间盗汗、体质量减轻和非感染性发

热;(3) 终末器官功能受损;(4) 进行性巨块型病变(脾脏肋缘下 > 6 cm, 淋巴结 > 10 cm);(5) 淋巴瘤细胞倍增时间 ≤ 6 个月;(6) 进行性贫血;(7) 进行性血小板减少;(8) 需要指出的是以往 NCCN 指南均强调单纯的淋巴瘤细胞绝对计数(ALC)并不是 CLL 治疗的指征,但是 2011 版指南对此作出了新的说明,如果患者 ALC > (200 ~ 300) × 10⁹ / L 或者存在白细胞淤滞相关症状,即使不存在其他治疗指征也可考虑治疗。弥漫大 B 细胞 / 霍奇金淋巴瘤转化等 Richter 转化患者必须尽快治疗。

2.2 分层治疗

具有治疗指征的患者首先需要根据 FISH 结果分层。

(1) 无 del(17p) 或 del(11q) 的患者推荐进行传统化疗 ± 免疫治疗,其中 ≥ 70 岁或存在严重伴随疾病 [疾病累积评分(CIRS) > 6 分] 的患者大多数推荐单药或小剂量化疗为主的治疗方案,具体为苯丁酸氮芥 ± 泼尼松;苯达莫司汀 + 利妥昔单抗(BR);CP(环磷酰胺 + 泼尼松)方案 ± 利妥昔单抗;阿仑单抗;利妥昔单抗以及氟达拉滨 ± 利妥昔单抗以及克拉屈滨等;对于年龄 < 70 岁或者虽然 ≥ 70 岁但是没有严重伴随疾病(CIRS < 6 分)的患者推荐使用免疫化学联合治疗,主要方案为 FCR(氟达拉滨 + 环磷酰胺 + 利妥昔单抗)、FR.PCR(喷司他汀 + 环磷酰胺 + 利妥昔单抗),2011 版指南对于此类患者已经不再推荐使用单药方案。对于部分虚弱并有严重伴随疾病不能耐受嘌呤类似物的患者推荐只用苯丁酸氮芥 ± 泼尼松、单药利妥昔单抗或激素冲击疗法。对于复发或者难治患者,如果患者初始治疗持续缓解 > 3 年,推荐使用原方案继续治疗;缓解期 < 2 年的患者根据年龄可以尝试 FCR、PCR、大剂量甲泼尼龙(HDMP)、Ofatumumab、CHOP、HyperCVAD、剂量调节的 EPOCH 或 OFAR 等方案治疗。

(2) 10% ~ 15% 的 CLL 患者存在 del(17p)(阳性标准有待进一步研究,但一般认为 < 10% 无预后价值),此类患者对目前所有治疗疗效不满意,因此首先推荐参加临床试验,NCCN 推荐 FCR、FR、HDMP、阿仑单抗 ± 利妥昔单抗或苯达莫司汀 ± 利妥昔单抗等方案,对于获得 CR/PR 的患者如果具有 HLA 完全匹配的供者且身体适宜,推荐进行包括减低预处理强度在内的异基因造血干细胞移植;而对于复发难治的 del(17p) 患者可以考虑 CHOP、CFAR、HyperCVAD、OFAR、Ofatumumab、阿仑单抗 ± 利妥昔单抗、大剂量地塞米松或苯达莫司汀等方案。

(3) 2011 版 NCCN 特别将伴 del(11q) 患者的治疗单独列出,12% ~ 18% 的患者存在 del(11q),del(11q) 患者对于烷化剂较为敏感,因此临床推荐使用含有烷化剂的联合化疗方案。≥ 70 岁或存在严重伴随疾病的 < 70 岁的患者推荐苯丁酸氮芥 ± 泼尼松、BR、CP ± 利妥昔单抗、减低剂量的 FCR、阿仑单抗或利妥昔单抗; < 70 岁或 ≥ 70 岁但无严重伴随疾病的患者推荐化学免疫治疗:FCR、BR 或 PCR;对于获得 PR 的患者如果具有 HLA 完全匹配的供者且身体适宜,推荐进行包括减低预处理强度在内的异基因造血干细胞移植。复发难治 del(11q) 患者:持续缓解 > 3 年,治疗同一线方案;持续缓解 < 2 年患者的治疗方案基本同无 del(17p) 或 del(11q) 的复发难治患者。

对于经过病理学检查确诊存在向弥漫大 B 细胞 / 霍奇金淋巴瘤转化的 CLL 患者,大多数预后很差,中位生存期不超过 1 年,治疗建议参照侵袭性淋巴瘤的治疗方案(2011 版 NCCN 推荐治疗方案在弥漫大 B 细胞淋巴瘤方案的基础上添加了 R-Hyper-CVAD 方案),并且如果存在 HLA 完全匹配供者,推荐考虑包括减低预处理强度在内的异基因造血干细胞移植。

2.3 支持治疗

由于 CLL 患者大多数发病年龄较大,存在体液免疫缺陷并且治疗方案大多含有免疫抑制剂(糖皮质激素、嘌呤类似物、阿仑单抗以及利妥昔单抗等),因此 CLL 患者存在较大的各种病原体(细菌、病毒、真菌)感染风险,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 谷值维持在 5.0 g/L 左右以提高机体非特异性免疫力;对于使用嘌呤类似物或阿仑单抗治疗的 CLL 患者由于感染风险很高,必须密切监测各种病毒指标,特别对于使用阿仑单抗的 CLL 患者由于存在较高 CMV 感染的风险,故推荐至少每 2 ~ 3 周 PCR 检测 CMV 病毒负荷,必要时予以更昔洛韦口服或者静脉预防性治疗,其他预防措施包括推荐使用阿昔洛韦或类似物预防疱疹病毒、磺胺类药物预防卡氏肺囊虫感染;推荐 CLL 患者每年接种流感疫苗(利妥昔单抗使用后 9 个月内,由于 B 细胞没有恢复,接种效果不佳),每 5 年接种肺炎球菌疫苗,避免所有活疫苗的接种;推荐所有输注的血制品进行辐照以防止输血相关的移植物抗宿主病(GVHD)的发生;如果发生自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性血小板减少症(ITP)等自身免疫性血细胞减少症,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、脾切除等治疗,ITP 患者还推荐艾曲波帕薄膜衣片(eltrombopag)和罗米司亭(romiplostim)治疗。

2.4 疗效评价

2011 年 NCCN 对于 CLL 的疗效评价体系较原来没有明显改变,仍然是根据临床症状(B 症状)和体征(淋巴结和肝脾大)以及常规实验室检测指标(血细胞计数和骨髓形态学)来评判治疗的效果。目前 NCCN 仍然没有引入利用流式细胞术或定量 PCR 方法检测是否存在克隆性 B 细胞[微小残留病(MRD)]来判断疾病是否属于完全缓解,但是已有部分文献报道显示经过治疗后 MRD 阴性(流式细胞术检测克隆性 B 细胞)的 CLL 患者生存期优于 MRD 阳性的患者。

3 小结和展望

由于国民生活水平和人均寿命的提高,我国 CLL 的发病率呈现增高态势。由于该病在我国发病率较低,许多医生对此病认识不足,导致临床上对于相当一部分患者的误诊、不规范甚至过度治疗。2011 年 NCCN 关于 CLL 的诊疗指南为我国 CLL 诊断和治疗提供了良好的参考依据,我们应该在认真研读 NCCN 指南的前提下,结合 CLL 领域近年来基础和临床的最新发展动态,精确诊断疾病并为每个患者制定基于指南的个体化治疗方案,真正做到对于 CLL 的规范化诊断和个体化治疗。

(收稿日期:2011-01-10)

(本文编辑:陈磊 校对:陈磊)

慢性淋巴细胞白血病2011年NCCN诊疗指南解读

作者: [范磊](#), [徐卫](#), [李建勇](#)
作者单位: [江苏省人民医院血液科, 南京医科大学第一附属医院, 210029](#)
刊名: [白血病·淋巴瘤](#) **ISTIC**
英文刊名: [JOURNAL OF LEUKEMIA & LYMPHOMA](#)
年, 卷(期): 2011, 20 (2)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_bxblbl201102025.aspx