

# 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤合并非霍奇金淋巴瘤临床分析

李倩

(长沙市第一医院 410005)

**摘要:**目的 对慢性淋巴细胞白血病合并非霍奇金淋巴瘤病例的治疗过程进行探讨。方法 整理本次研究所用的病例资料,回顾整个治疗过程,探讨其治疗效果。结果 患者在接受化疗后,浅表淋巴结明显缩小,病情逐步稳定。结论 慢性淋巴细胞白血病合并非霍奇金淋巴瘤,应结合患者年龄、ECOG 评分、体质情况、恶化程度等因素来拟定治疗方案,确定主要治疗目标,并进行出院指导,定期随访。

**关键词:**慢性淋巴细胞白血病;非霍奇金淋巴瘤;Richter's 综合征;治疗;发病机制

[Abstract] Objective To investigate the therapeutic effect of chronic lymphocytic leukemia combined with non-hodgkin lymphoma. Methods the diagnosis and treatment of 2 patients with chronic lymphocytic leukemia complicated with non-hodgkin lymphoma were reported. Results the two patients were treated with chemotherapy, two of them had obvious shrinkage of superficial lymph nodes, the bone marrow smear was basically normal, and the disease was well controlled. Conclusion chronic lymphocytic leukemia combined with non-hodgkin lymphoma should be treated with comprehensive consideration of patients' age, ECOG score, clinical stage, prognosis index and other factors. CLL or malignant lymphoma should be treated mainly, and regular observation, follow-up or active treatment should be carried out.

[key words] chronic lymphocytic leukemia; Non-hodgkin's lymphoma; Richter's syndrome; Treatment; The pathogenesis of

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤合并非霍奇金淋巴瘤, Richter's 综合征(RS),这一疾病病情凶险,发病人数较少,狭义(经典型)指的是 CLL/SLL 转化为 NHL 的过程,其中大部分是由弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)转化(RS 转化);广义(包括变异型)指的是从其中一类的白血病/淋巴瘤朝着其他类型的淋巴瘤/白血病转化或者合并发生其他类型的淋巴瘤/白血病,亦是合并发生霍奇金淋巴瘤,这在学术上被称为 HL 变异型 RS<sup>[1-2]</sup>。过去的相关统计资料表明:朝着其他类型的淋巴瘤/白血病转化的患者在所有 CLL/SLL 病人总数中所占的比例约为 3.3%~10.6%,RS 临床症状不明显,预后差,平均生存时间 5~8 个月<sup>[3-5]</sup>,我国的相关病例少,相关研究匮乏。本文将我科收治 2 例 RS 患者的治疗情况报告如下:

## 1 病例介绍

病例 1:患者 性别:男性,年龄:70 岁,于 2017 年 2 月以“慢性淋巴细胞白血病 2+ 年”被我科收治入院。既往史:2017 年患者于我院行“左颈部包块切除术”,肿物病理活检结果显示:非霍奇金淋巴瘤。本例病人的骨髓检查结果与 SLL/CLL 患者的骨髓检查特点均相符,据此将本例患者诊断为“慢性淋巴细胞白血病”。经过专家的讨论,结合患者的实际情况,决定选择“氟达拉滨”这一化疗方案,1 个疗程后,病情有所好转,给予办理出院,由门诊对病人进行定期跟踪随访,嘱咐病人按医嘱服用瘤可然以及干扰素。2018 年 7 月患者尿道堵塞排尿不畅,超声检查提示:前列腺有一约 5 cm×4 cm×8 cm 包块,质地坚硬,表面光滑。因此,这例患者再次入住我科室接受治疗,行“前列腺根治性切除术”,对切除的前列腺肿物标本进行活检,检查结果显示:非特指弥漫大 B 细胞淋巴瘤;抽取一定量血液进行免疫组织化学检查,结果显示:CD20(+),MPO(-),CD3ε(-),CD10(-),bcl-6(+),Mum-1(+),EBER1/2(-),Ki-67(+, 约 70%~80%)。术后恢复好,于 2019 年 1 月就诊于我院。接着,又于我科接受了 3 个疗程减量 R-CHOP 化疗方案的治疗。经过治疗后,淋巴结明显缩小。门诊随访结果显示,患者预后良好,门诊复查骨髓涂片:成熟淋巴细胞 25%。

病例 2 患者 性别:女,年龄:52 岁,于 2017 年 8 月“剧烈腹痛伴腹胀 10+天”被我科收治住院。血常规结果提示:白细胞计数(WBC)18.1×10<sup>9</sup>/L,中性粒细胞绝对值(NEUT)18.6%,淋巴细胞绝对值(LYMPH)83.1%。骨髓涂片示:淋巴细胞异常增生占 81.3%,成熟小淋巴细胞居多,幼淋巴细胞较少。骨髓流式细胞学

检查:淋巴细胞群(R1)占有核细胞 69.37%,CD19(+),CD23(+),HLA-DR(-),cCD79a(+),CD5(+),CD9(-),CD20(+),cCD22(+),CD38(-),Kappa(-),FMC-7(+),ZAP-70(-);考虑为成熟 B 淋巴细胞肿瘤,倾向于 CLL/SLL。骨髓活检示:CLL/SLL 侵犯,B 细胞性,瘤细胞表达:PAX-5(+),CD20(+),CD79a(+),bcl-2(+),CD3(-),TdT(-),MPO(-)CD235(-),Cyclin D1(-)。考虑诊断为:慢性淋巴细胞白血病。经过专家讨论,决定采用“氟达拉滨”这一化疗方案,1 疗程结束后,患者病情好转出院。于 2018 年 6 月,患者又“突发呼吸困难”来我院呼吸内科就诊,胸部 CT 平扫示:①左下肺门旁软组织块影提示有新生肿物,建议采用纤支镜对肺部组织进行深入检查;②双侧的肺叶清晰可见多个感染灶,可能是肺气肿所引起的肺大泡;③两侧腋窝可见肿大淋巴结,并且淋巴结之间有相互融合的倾向;④两侧胸膜有增厚的迹象。使用纤支镜对肺叶做穿刺活检,结果显示:B 细胞源性非霍奇金恶性淋巴瘤,免疫组化结果报告显示:CD20(+),MPO(-),CD3ε(-),CD10(-),bcl-6(+),Mum-1(+),EBER1/2(-),Ki-67(+, 约 40%~65%)。结合肺组织穿刺活检及免疫组化结果,诊断为慢性淋巴细胞白血病,肺部侵袭性非霍奇金淋巴瘤。符合 Richter's 综合征等,除了对症治疗以及营养支持外,于 9 月 1 日予以减量 FC 方案,经过 1 疗程化疗,肿瘤明显缩小,症状有所好转,予以出院,门诊定期随访。

## 2 讨论

在微观状态下,CLL 与 MCL、SMC 的形态外观相差不大,经验不足的病理医生常常无法进行准确地分辨,造成误诊、漏诊。因此,建议进一步行免疫组化检查,予以鉴别;弥漫 B 细胞性淋巴瘤(DLBCL)与 CLL 在细胞形态以及生物特性上均具有显著差异。有关研究表明,CLL/SLL 容易并发第二肿瘤,发病率高,约占 10%~20%,多数患者在确诊 CLL/SLL 后 5 年内发病。可能原因有:CLL/SLL 本身的免疫缺陷状态<sup>[7-8]</sup>、化疗药物削弱机体免疫抵抗力<sup>[9]</sup>、病毒感染如 EBV<sup>[10]</sup> 以及基因发生变异等<sup>[11]</sup>。不同性别患者合并的肿瘤差异极大,男性患者以脑部肿瘤为主,女性则以胃癌和膀胱癌为主<sup>[12]</sup>。本研究选取的 2 例患者均接受核苷类药物等化疗,其中 EBV 病毒定量检测和染色体未见异常,据此考虑“DLBCL”可能为核苷类药物引起的。可能原因是长期应用核苷类药物能够引发免疫抑制造成 CD4+T 淋巴细胞数减少;又有调查发现:LPD 的发生率(下转第 47 页)

(上接第 34 页)

与使用核苷类似物治疗有紧密联系,核苷类药物治疗时间越长,LPD 发生率越高。据此,有专家推测,LPD 发病率和染色体等遗传信息变异等无显著关联,LPD 的根源在于使用核苷类似物或银川噁环类药物是<sup>[13]</sup>。本研究缺乏足够的依据证明第二肿瘤“DLBCL”与治疗所用药物有关联。在病 1 中,我科医师在经过充分讨论后,决定选择 R-CHOP 化疗方案,有效地控制 CLL/SLL 病情进展,在治疗过程中,综合考虑患者个体情况,脏器耐受程度随时调整药量。病例 2 患者因错过了最佳治疗时机,病情较为严重、经过多个疗程的化疗后,患者病情平稳,现已办理出院。在日后诊疗病情与本例患者相类似的病人,应该结合考虑病人年纪、ECOG 评分、恶化程度、临床分期等多方面因素来拟定治疗的方向。

目前针对 CLL/SLL 已经有化疗、放疗、免疫治疗和造血干细胞移植等多种治疗方式,但尚缺乏统一的治疗规范。Tsimberidou 等研究结果显示,Richter,s 综合征整体上治疗效果不理想,患者生存时间极少超过 2 年。现在,国际上对 CLL/SLL 还没有形成统一的、规范的治疗方案,因此,医务人员要善于总结临床经验,综合考虑患者各方面因素,针对每一患者来制定治疗方案,同时也需要各位同仁共同在临床上注意搜集挖掘病例样本,善于总结比较不同治疗方案的治疗效果,为医疗事业添砖加瓦。

#### 参考文献

[ 1 ] Roman E, Smith AG. Epidemiology of lymphomas[J]. Histopathology, 2011, 58(1): 4-14. [ 2 ] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014[J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1): 9-29. [ 3 ] 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 Clin Oncol, 2006, 24(15): 2343-2351.

[ 4 ] Tsimberidou AM, Keating MJ. Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies[J]. Cancer, 2005, 103(2): 216-228.

[ 5 ] Tsimberidou AM, O'Brien S, Kantarjian HM, et al. Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia: the M[J]. Cancer, 2006, 107(6): 1294-1302.

[ 6 ] 王建祥, 邱录贵, 沈志祥, 等. 中国慢性淋巴细胞白血病的诊断与治疗指南 [J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(7): 498-501.

[ 7 ] 陈冰, 张帆, 卢林明, 等. 中国皖南地区 728 例恶性淋巴瘤的构成分析[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2013, 18(4): 388-393.

[ 8 ] ZHANG Siwei, LEI Zhonglong, LI Guanglin, et al. A Report of Cancer Incidence and Mortality from 34 Cancer Registries in China, 2006[J]. China Cancer, 2010, 19(6): 356-365.

[ 9 ] Maddocks-Christianson K, Slager SL, Zent CS, et al. Risk factors for development of a second lymphoid malignancy in patients with chronic lymphocytic leukaemia[J]. Br J Haematol, 2007, 139(3): 398-404.

[ 10 ] Tsimberidou AM, Keating MJ. Richter's transformation in chronic lymphocytic leukemia[J]. Semin Oncol, 2006, 33(2): 250-256.

[ 11 ] Smit LA, Van MF, Langerak AW, et al. Antigen receptors and somatic hypermutation in B-cell chronic lymphocytic leukemia with Richter's transformation[J]. Hematologica, 2006, 91(7): 903-911.

[ 12 ] Kim JM, Ko YH, Lee S S. WHO classification of malignant lymphomas in Korea: report of the third nationwide study[J]. Korean J Pathol, 2011, 45(3): 254-260.

#### 作者简介:

林毓妮 (1986.04), 女, 汉, 福建厦门人, 硕士研究生, 主治医师研究方向: 眼科学。