

Richter 综合征 1 例及文献复习

陈婉秋, 李晓明

西南医科大学附属医院血液科, 四川 泸州 646000

摘要: **目的** 通过分析 Richter 综合征(RS)转化发生的危险因素、治疗方式以及预后,提高对 RS 的认识。**方法** 回顾性分析西南医科大学附属医院 1 例由小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)转化为 RS 患者的临床病例资料并复习相关文献。**结果** 该患者的临床表现为多发淋巴结增大,据患者初诊时的淋巴结活检,外周血、骨髓中的成熟小淋巴细胞的形态、数量以及免疫表型,转化前诊断符合 SLL,在发生转化前患者治疗效果尚可,但转化为 RS 后,采用 R-CHOP 方案化疗后仅达到部分缓解,治疗效果欠佳。**结论** RS 临床上比较少见,在慢性淋巴细胞白血病/SLL 的治疗及发展过程中都可能会发生组织学的转化,但是转化机制目前尚未明确,转化后的治疗包括化学免疫疗法、造血干细胞移植及新药应用,但是根据现有数据很难为 RS 患者提出标准且经过优化的方法,总体疗效较差,因此,临床医生需对具有危险因素的患者提高警惕,早诊断、早治疗,提高患者存活率。

关键词: Richter 综合征; 危险因素; 小淋巴细胞淋巴瘤; 预后

中图分类号: R733 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2021)06-0820-04

Richter syndrome: a case report and literature review

CHEN Wan-qi, LI Xiao-ming

Department of Hematology, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China

Corresponding author: LI Xiao-ming, E-mail: lxm6358@21cn.com

Abstract: Objective To improve the understanding of Richter syndrome (RS) through analyzing the risk factors, treatment and prognosis of RS. **Methods** The clinical data of one patient with small lymphocytic lymphoma (SLL) transformed to RS was retrospectively analyzed with a review of the relevant literature. **Results** The patient presented with multiple enlarged lymph nodes. According to the lymph node biopsy at the first visit, the morphology, number, and immunophenotype of mature small lymphocytes in peripheral blood and bone marrow were consistent with the diagnosis of SLL before transformation. The treatment effect was acceptable before transforming to RS. However, R-CHOP chemotherapy was applied and achieved only partial remission after transforming to RS. **Conclusions** In the treatment and development of chronic lymphocytic leukemia/SLL, histological transformation of RS may occur, even it is rare. However, the mechanism of transformation is not clear. Chemoimmunotherapy, hematopoietic stem cell transplantation and new drug application can be used for treatment after transformation, but it is difficult to propose a standard and optimized method for RS patients according to the existing data, and the treatment effect is poor. Clinicians should pay attention to patients with risk factors for transformation of RS so as to improve the survival rate of the patients through early diagnosis and treatment.

Keywords: Richter syndrome; Risk factors; Small lymphocytic lymphoma; Prognosis

慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 与小淋巴细胞淋巴瘤 (SLL) 约占新诊断的非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 病例的 7%, 好发于中老年人, 主要表现为成熟的惰性 B 淋巴细胞在淋巴造血组织中的克隆性增生, 免疫表型以表达成熟 B 细胞相关抗原 (CD19、CD20、CD22) 和表面免疫球蛋白单一轻链 (κ 或 λ) 为特征。因两者的细胞学起源、免疫分型、临床表现类似, 因此 WHO

将其归为同一类型, 2% ~ 10% 的 CLL/SLL 患者在疾病治疗及发展过程中会发生 Richter 综合征 (Richter's syndrome, RS) 的转化, 主要包括弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL, 90%) 及霍奇金淋巴瘤 (HL, 10%) 两种类型^[1]。尽管 RS 转化发病率低, 但预后却极差, 目前临床上尚无标准的治疗方案。西南医科大学附属医院血液科目前收治 SLL 转化为 RS 1 例。现报道如下。

1 病例资料

患者,男,44岁,于2019年3月因扁桃体肿痛,双侧颈部、腋下、肘部多发淋巴结增大就诊于西南医科大学附属医院。行颈部彩超发现:右侧颈部多个实性低回声,最大约4.4 cm × 1.3 cm,左侧颈部查见多个实性低回声,最大约4.0 cm × 2.2 cm,边界清晰,形态不规则,内见丰富的血流信号。并行颈部淋巴结活检:考虑为NHL。后于陆军军医大学第一附属医院完善PET-CT提示:(1)双侧颈部、纵隔、双肺门、双侧腋窝、腹腔内、腹膜后、盆腔内及双侧腹股沟多发淋巴结肿大,伴糖代谢增高,结合病史符合NHL表现。(2)左肺上叶尖后段结节、左侧肾上腺增粗、双上臂肱骨内侧肌肉间隙小结节,伴糖代谢增高,肿瘤累及不排除。[颈部淋巴结最大标准摄取值(SUV_{max})3.9,左肺结节SUV_{max}1.8,纵隔、肺部、腋窝结节较大者约2.7 cm × 2.0 cm, SUV_{max}3.4,腹膜后、盆腔内、双侧腹股沟淋巴结较大者约3.8 cm × 1.8 cm, SUV_{max}3.5]。骨髓涂片示淋巴细胞增高,偶见/找见可疑淋巴瘤细胞;骨髓活检示淋巴细胞增多,偶见形态偏异常的淋巴样细胞;骨髓流式细胞检测示:22.46%细胞(占全部有核细胞)为恶性单克隆成熟B细胞,细胞小,表型似CLL/SLL。于重庆市肿瘤医院住院治疗,免疫球蛋白示:IgE 959.00 iu/ml,外周血流式:CD19⁺B淋巴细胞占全部有核细胞的4.3%,其免疫表型为表达CD19、CD5、CD20(dim)、CD23、CD79b(dim)、CD200、κ(dim),部分表达CD81,不表达CD10、FMC-7、CD38、CD103、Ki-67(1.2%)、λ,细胞FSC、SSC小,为单克隆性成熟小B淋巴细胞,提示CD5⁺CD10⁻小B细胞淋巴瘤外周血浸润。外周血单克隆B淋巴细胞计数约为200个/μl。故明确诊断为小B细胞淋巴瘤 Binet分期B期。出院后近半年长期于重庆市肿瘤医院门诊予以干扰素500万u/次,皮下注射2次/周,治疗过程中监测全身淋巴结较前有所减小。但从9个月余前患者无明显诱因下出现全身浅表淋巴结增大,病变部位增多,以右侧腹股沟区淋巴结增大最快。淋巴结再次肿大将近3个月未予以重视,未予以治疗。

因患者多部位淋巴结增生,增生速度较快,遂于2019年11月在血液科行右侧腹股沟淋巴结活检考虑DLBCL转化,形态学:淋巴结构破坏,中等大淋巴细胞弥漫生长。免疫组化:CD20(+),CD3(-),CD5(弱阳),CD10(-),BCL-6(-),MUM1(-),BCL-2(+,80%),c-Myc(-),Ki-67(+,50%),

PAX5(+),CyclinD1(-),CD30(-),ALK(-),CD23(+),CD138(-),P53(+,3%)。原位杂交:EBER(-),结合患者的临床表现、淋巴结活检的形态学、免疫组化支持NHL,继发性DLBCL,考虑非生发中心细胞型,多系小B细胞淋巴瘤转化而来。胸腹部增强CT:双侧锁骨上窝、双侧腋窝、纵隔、右侧心膈角区、腹腔及腹膜后多发淋巴结显示、增大,符合淋巴瘤表现。结合患者既往相关检查及治疗史,考虑患者初诊时为小B细胞淋巴瘤,之后进展为DLBCL,因此诊断为RS。并分别于2019-11-28、2019-12-19、2020-01-19、2020-02-28予以R-CHOP方案化疗[利妥昔单抗(美罗华)600 mg d₀,环磷酰胺1.3 g d₁,长春地辛4 mg d₁,盐酸多柔比星90 mg d₁,泼尼松50 mg d₁₋₅]。随访至2020年3月,复查PET-CT示:(1)颈部(I B、II、III、IV、V)、纵隔(4R、5、6)、腹主动脉旁、盆腔及双侧腹股沟多个淋巴结显示,部分糖代谢增高(SUV_{max}2.0),考虑淋巴瘤治疗后表现(Deauville评分3分)。(2)脊柱、骨盆组成骨、双侧股骨上段弥漫性糖代谢增高(SUV约3.2)。对比患者初诊时的PET-CT,淋巴结较前消散,SUV值降低,但是脊柱、骨盆组成骨、双侧股骨上段弥漫性糖代谢增高。为明确骨质糖代谢升高是否为原发病浸润,于2020-03-26复查骨髓。骨髓细胞学分析:(1)骨髓有核细胞增生活跃,粒红比=1.8:1,粒系占55%,红系占31%,淋巴细胞占10%,原始淋巴细胞占0.5%,幼稚淋巴细胞占1.5%,单核细胞占3.5%,浆细胞占0.5%。外周血涂片:计数100个有核细胞,未见典型幼稚细胞、未见有核红细胞。残留病灶检测-BLPD阳性,共获取有核细胞680 000个,异常细胞占1.26%。异常免疫表型:CD19(+),CD5(+),sIgM(+),CD10(-),CD20(-),CD23low,κ(-),λ(-),CD45bri,为异常成熟淋巴细胞,其他B祖细胞占有核细胞的0.22%。考虑到患者四个疗程的R-CHOP方案治疗后虽然淋巴结有所缩小,骨髓形态及微小残留病(MRD)异常淋巴细胞比例有所降低,治疗有效,但是仍未达到完全缓解,且CD20已转阴,结合患者的免疫表型,暂不予以利妥昔单抗,调整化疗方案为FC(环磷酰胺0.5 g d₁₋₃,氟达拉滨50 mg d₁₋₃),已予以两次化疗,目前患者未诉不适,一般情况良好,仍在随访化疗中。

2 讨论

RS是淋巴造血系统较罕见的疾病,是由一种低级别的细胞类型转化/或并发另一种高度恶性淋巴造

血组织增生性肿瘤的过程。早在1928年Richter首次提出了SLL转化的概念,表明该病是一种具有高度侵略性的、可以危及生命的综合征。后被Lotholary等研究发现RS为慢性淋巴细胞白血病克隆转化所致,并将其命名为RS^[2-3]。RS主要分为向DLBCL转化亚型及向HL转化亚型。其中,绝大多数向DLBCL转化,称为经典型RS,也有少部分向HL转化,被称为变异型RS。有研究发现,RS向经典型RS与变异型RS转化,既可呈克隆相关性,也可独立发生,可以通过转化前后免疫球蛋白重链可变区(IgHV)的基因测序来判断是否为克隆相关。评估RS克隆与潜在CLL/SLL之间的关系至关重要,因为与克隆相关的DLBCL-RS的预后较差,中位生存期约为14.2个月,而与克隆无关的病例的预后类似于单纯的DLBCL,中位生存期为62.5个月。

有研究已经确定了一些与RS转化风险增加相关的临床和分子因素。临床危险因素包括:淋巴结直径 ≥ 3 cm、累及 ≥ 3 个淋巴结区域、出现B症状(如发热、盗汗和体重减轻),高水平的乳酸脱氢酶, $\beta 2$ 微球蛋白升高,高水平的胸苷激酶,Rai/Binet晚期等。遗传和分子危险因素,如CD38、ZAP70、CD49d的表达,端粒长度 $< 5\ 000$ 个碱基对,未突变的IGVH基因,BCL-2、CD38和LRP4的多态性,抑癌基因缺失或突变如del(9p21)、del(11q22.3)、del(13q14)、del(15q21.3)、del(17p13)等^[2-4]。有研究者分析了CLL转化者与非转化者之间miRNA表达水平的差异,认为miR-125a-5p的高表达或miR-34a-5p的低表达可以预测约50%的患者发生RS^[5-7]。但是,RS转化发生的具体机制目前尚不清楚,可能与以下途径有关,第一,在约50%的病例中,检测到肿瘤蛋白p53(TP53)失活、MYC畸变和9p21染色体上CDKN2A的缺失;第二,约30%的病例中,与早期获得三体性12号染色体及发生NOTCH1突变有关,其余20%的病例是具有异质性的^[1,8]。

免疫化学疗法是DLBCL-RS的标准治疗方法。当患者转化为DLBCL后化疗方案主要包括CHOP+利妥昔单抗(环磷酰胺,多柔比星,长春新碱、泼尼松)、CHOP+奥法木单抗(环磷酰胺、多柔比星、泼尼松、长春新碱)、OFAR(奥沙利铂,氟达拉滨,阿糖胞苷)、EPOCH+利妥昔单抗(依托泊苷,泼尼松,长春新碱,环磷酰胺,多柔比星)、Hyper-CVXD方案(环磷酰胺、长春新碱、脂质体柔红霉素和地塞米松)方案^[3,9-10]。有文献报道R-CHOP化疗方案在RS转化的患者中总缓解率(ORR)为67%,完全缓解率

(CRR)为7%,中位无进展生存期(PFS)为10个月,总生存时间(OS)为21个月。EPOCH+利妥昔单抗化疗方案的中位PFS和OS分别为3.5、5.9个月,而具有复杂染色体核型的DLBCL转化患者较非复杂染色体核型的患者存活率低,而非复杂染色体核型患者的PFS和OS与单纯DLBCL患者的相似。HyperCVXD方案的ORR为41%,CRR为38%,中位OS为10个月。OFAR方案的ORR为50%,CRR为20%,PFS仅3个月,中位OS为8个月。CHOP-O方案中患者的ORR为46%,CRR为27%,PFS的中位数为6.2个月,中位OS为11.4个月^[2,11]。

作为一种新型的基于细胞的免疫疗法,嵌合抗原受体修饰的T细胞(CART)疗法逐渐用于治疗血液恶性肿瘤,尤其是CD19⁺B细胞恶性肿瘤。因此,针对CD19的嵌合抗原受体修饰的T细胞(CART-19)治疗有望成为RS患者的一种新方法。在一项II期试验中CART-19细胞治疗,患者的ORR为66%,CRR为33%^[12]。在RS中,由于化疗的反应持续时间较短,自体 and 异体干细胞移植主要是作为缓解后疗法^[13]。欧洲血液和骨髓移植小组回顾性分析了自体 and 异体干细胞移植在DLBCL型RS中作为缓解后治疗的作用,表明异体干细胞移植的3年无复发生存率为27%,3年的非复发死亡率为26%,3年总生存率为36%,而自体干细胞移植的3年无复发生存率为45%。3年的非复发死亡率为12%,3年总生存率为59%^[1]。

由于免疫化学疗法的活性差,患者可能因药物不良反应及严重的骨髓抑制而停药,并且密集的化疗方案可导致耐药,因此需要进一步开发新型药物。目前应用于RS的新药主要包括:(1)BTK抑制剂,依鲁替尼,Tsang等人报告的病例中,两例患者为难治性RS,一名患者未接受过治疗,依鲁替尼最少能够使三名患者诱发部分缓解(PR),没有患者因不良事件而停药。Fujinami等也发现在两名RS患者中仅用依鲁替尼即可以达到12个月和10个月的持久反应^[14]。(2)BCL-2拮抗剂,维奈克拉(Venetoclax),通过抑制BCL-2启动子活性从而阻滞细胞周期,促进细胞凋亡,在一项临床试验中,7例RS患者使用了Venetoclax,其中三例患者达到了PR(PRR=43%),治疗持续时间超过了12个月,说明BCL-2拮抗剂可能是一个不错的选择。(3)PD-1拮抗剂,帕博利珠单抗(Pembrolizumab),程序性死亡蛋白-1(PD-1)及其配体的相互作用可以协助肿瘤细胞逃避T细胞免疫。有研究者分析了RS转化患者治疗前后的肿瘤标本,

发现肿瘤微环境中 PD-配体 1 (PD-L1) 和 PD-1 的表达都呈增加趋势。而 Pembrolizumab 应用于 9 例 RS 的患者有 4 例达到了客观应答 (ORR = 44%), 1 例 CR。(4) 核输出蛋白 XPO1 的选择性抑制剂, 塞利尼亲 (Selinexor), 可导致 p53 在细胞核内滞留, 从而增强其在肿瘤细胞中的抗肿瘤活性, 在一项 1 期研究中, Selinexor 在 40% 的先前化疗方案无效的 DLBCL 型 RS 患者 ($n = 6$) 中显示了活动信号, 是一种在 RS 患者治疗中具有潜在活性的药物^[1,11]。(5) 选择性 NF- κ B 抑制剂, 在癌细胞中, NF- κ B 可以通过调控细胞周期及塑造肿瘤微环境来促进肿瘤生长。IT-901 是一种新型的选择性 NF- κ B 抑制剂, 应用于动物模型时可以显著降低肿瘤的重量和体积, 并抑制了 NF- κ B 的表达, 在临床前模型中具有良好的活性^[15]。

RS 患者预后极差, 存活时间从几个月到几年不等。影响 RS 的预后因素较多, 包括 TP53 突变、CLL/SLL 与 RS 之间的克隆关系等, 因为很多中心无法开展 CLL/SLL 与 RS 克隆关系的常规检查, 因此需要制定其他的方法来预测预后。Rossi 等通过队列研究和生存分析, 发现了 TP53 的破坏是 RS 生存的预测指标, 因此提出了一项预后评分系统, 包括 3 项因素: (1) ECOG 评分; (2) RS 治疗后是否达 CR; (3) TP53 异常。其中 ECOG 评分 ≤ 1 且无 TP53 突变且在诱导治疗后达到 CR 的 (低危) 患者 5 年生存期为 70%。ECOG 评分 ≤ 1 但 TP53 突变或对诱导治疗未达到 CR 的 (中危) 患者, 中位生存期为 2 年。ECOG 评分 > 1 的 (高危) 患者, 中位生存期为 0.7 年^[16]。Pontoizeau 等^[17] 回顾性分析 28 例由 CLL 转变为 DLBCL 的患者在治疗前接受过 FDG PET 测量的总代谢肿瘤体积 (TMTV 值), 发现低代谢负荷组 (TMTV $\leq 1\ 200\ \text{cm}^3$) 5 年 OS 估计为 63%, 高代谢负荷组 (TMTV $> 1\ 200\ \text{cm}^3$) 的 5 年 OS 为 5%, 指出 TMTV 是 RS 患者 OS 的预测指标。

RS 以其高度侵袭性、耐药性和非常差的存活率著称, 因此预后不良, 目前 RS 缺乏有效的治疗方案。但是随着对于 RS 分子机制、不同治疗方案的反应及新药物研发的研究深入, 相信未来可以使更多的 RS 患者获益。

参考文献

[1] Rossi D, Spina V, Gaidano G. Biology and treatment of Richter syndrome[J]. Blood, 2018, 131(25): 2761-2772.

- [2] Puła B, Salomon-Perzyński A, Prochorec-Sobieszek M, et al. Immunotherapy for Richter syndrome: current insights[J]. Immunotargets Ther, 2019, 8: 1-14.
- [3] Allan JN, Furman RR. Current trends in the management of Richter's syndrome[J]. Int J Hematol Oncol, 2018, 7(4): IJH09.
- [4] Wąsik-Szczepanek E, Szymczyk A, Szczepanek D, et al. Richter syndrome: a rare complication of chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma[J]. Adv Clin Exp Med, 2018, 27(12): 1683-1689.
- [5] Jurj A, Pop L, Petrushev B, et al. Exosome-carried microRNA-based signature as a cellular trigger for the evolution of chronic lymphocytic leukemia into Richter syndrome[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2018, 55(7): 501-515.
- [6] van Roosbroeck K, Bayraktar R, Calin S, et al. The involvement of microRNA in the pathogenesis of Richter syndrome[J]. Haematologica, 2019, 104(5): 1004-1015.
- [7] Balatti V, Tomasello L, Rassenti LZ, et al. miR-125a and miR-34a expression predicts Richter syndrome in chronic lymphocytic leukemia patients[J]. Blood, 2018, 132(20): 2179-2182.
- [8] Vitale C, Ferrajoli A. Richter syndrome in chronic lymphocytic leukemia[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2016, 11(1): 43-51.
- [9] El-Asmar J, Kharfan-Dabaja MA. Hematopoietic cell transplantation for Richter syndrome[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22(11): 1938-1944.
- [10] Jain N, Keating MJ. Richter transformation of CLL[J]. Expert Rev Hematol, 2016, 9(8): 793-801.
- [11] Condoluci A, Rossi D. Treatment of Richter's syndrome[J]. Curr Treat Options Oncol, 2017, 18(12): 75.
- [12] Xia L, Wang Y, Li T, et al. The clinical study on treatment of CD19-directed chimeric antigen receptor-modified T cells in a case of refractory Richter syndrome[J]. Cancer Med, 2019, 8(6): 2930.
- [13] Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Stingo FE, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for Richter syndrome: a single-center experience[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2018, 18(1): e35-e39.
- [14] Fujinami H, Kusumoto S, Masaki A, et al. Richter syndrome successfully treated with ibrutinib monotherapy: two case reports[J]. Rinsho Ketsueki, 2019, 60(10): 1462-1467.
- [15] Vaisitti T, Gaudino F, Ouk S, et al. Targeting metabolism and survival in chronic lymphocytic leukemia and Richter syndrome cells by a novel NF- κ B inhibitor[J]. Haematologica, 2017, 102(11): 1878-1889.
- [16] Eyre TA, Schuh A. An update for Richter syndrome-new directions and developments[J]. Br J Haematol, 2017, 178(4): 508-520.
- [17] Pontoizeau C, Girard A, Mesbah H, et al. Prognostic value of baseline total metabolic tumor volume measured on FDG PET in patients with Richter syndrome[J]. Clin Nucl Med, 2020, 45(2): 118-122.

收稿日期: 2020-11-04 编辑: 王国品