

· 临床研究 ·

老年慢性淋巴细胞白血病患者12例的临床分析

李宝玲¹, 李素霞¹, 朱宏丽^{1*}, 王统民², 汪海涛³, 翟冰¹, 范辉¹, 郭搏¹

(¹解放军总医院南楼血液科, 北京 100853; 解放军总医院第一附属医院: ²烧伤整形科, ³血液科, 北京 100048)

【摘要】目的 探讨老年慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 的临床特点。**方法** 对解放军总医院1999年6月至2013年6月收治的12例 > 60岁的CLL患者的临床资料进行回顾性分析。**结果** 12例患者中初诊时中位年龄75.5岁。所有患者均有合并症, 其中以高血压最常见, 有的 (3/12) 甚至合并第二肿瘤。共9例患者接受了个体化的治疗方案, 5例进展 (PD, 例1、2、3、10、12总生存期分别为107个月、64个月、174个月、69个月、4个月), 2例完全缓解 (CR), 1例部分缓解 (PR), 1例稳定 (SD)。4例死于CLL进展, 1例死于感染, 3例死于第二肿瘤。**结论** 老年CLL临床症状不典型, 合并基础疾病多, 因个体差异大, 应根据患者不同情况采取个体化治疗。

【关键词】 白血病, 淋巴细胞, 慢性, B-细胞; 老年人; 专题综合分析

【中图分类号】 R733.72; R592

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.04.065

Clinical analysis of elderly chronic lymphocytic leukemia: a report of 12 cases

LI Bao-Ling¹, LI Su-Xia¹, ZHU Hong-Li^{1*}, WANG Tong-Min², WANG Hai-Tao³, ZHAI Bing¹, FAN Hui¹, GUO Bo¹

(¹Department of Geriatric Hematology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ²Department of Burns and Plastic Surgery, ³Department of Hematology, the First Affiliated Hospital, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical features of chronic lymphocytic leukemia (CLL) in the elderly. **Methods** A total of 12 elderly patients (over 60 years old) with CLL admitted in our hospital from June 1999 to June 2013 were enrolled in this study and retrospectively analyzed. **Results** The mean age was 75.5 years in the cohort. All patients had suffered from underlying diseases, and hypertension was the most common one. And some of them (3/12) even complicated with the secondary tumor. Nine cases received individualized treatments. The results showed that 5 patients suffered progressive disease (PD, Sample 1, 2, 3, 10 and 12 had the total survival time of 107, 64, 174, 69 and 4 months, respectively), 2 patients achieved complete remission (CR), 1 patient achieved partial remission (PR), and 1 patient reported stable disease (SD). Four patients died of progressive CLL, 1 of infection, and the other 3 of the secondary tumor. **Conclusion** Elderly CLL has atypical symptoms and many underlying diseases. Treatment should be individualized based on patient's status.

【Key words】 leukemia, lymphocytic, chronic, B-cells; aged; comprehensive analysis for certain subjects

This work was supported by the Special Project for Military Healthcare (13BJZ47) and the Supporting Foundation for Clinical Research of Chinese PLA General Hospital (2013FC-TSYS-1020).

Corresponding author: ZHU Hong-Li, E-mail: bjzhl202_cn@ sina.com

慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 是一种形态近似成熟的恶性淋巴细胞增殖性疾病, 主要特征是淋巴细胞在骨髓、外周血中异常增高。CLL在欧美发病率较高, 约占全部白血病的25%, 占慢性白血病的50%左右。

CLL主要发生于老年人群, 中位年龄为72岁, 男性发病率高于女性, 男女比例为1.5:1~2:1。本研究回顾性地分析了解放军总医院1999年6月至2013年6月收治的 > 60岁的CLL患者的临床资料, 以提高对该群患者临床特点的认识。

收稿日期: 2014-12-22; 修回日期: 2015-02-04

基金项目: 军队保健专项科研课题 (13BJZ47); 解放军总医院临床科研扶持基金 (2013FC-TSYS-1020)

李素霞, 为共同第一作者

通信作者: 朱宏丽, E-mail: bjzhl202_cn@ sina.com

1 对象与方法

1.1 对象

解放军总医院血液科1999年6月到2013年6月住院治疗的 > 60岁的12例CLL患者为研究对象。诊断均符合张之南等主编的《血液病诊断及疗效标准》第3版^[1]。疾病分期参照慢性淋巴细胞白血病Binet及Rai分期标准。

1.2 方法

回顾性地分析12例CLL患者的一般情况、临床特征和实验室辅助检查资料, 包括以下内容。

1.2.1 一般情况 性别、中位发病年龄、男女比例及合并症。

1.2.2 临床特征 症状(如贫血及感染等表现)、体征(淋巴结肿大、肝脾肿大等)。

1.2.3 实验室资料 白细胞计数、血红蛋白测定、血小板计数、血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平及血清 β_2 微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG)含量。免疫表型: 按照本院流式细胞室常规检测, 采用活细胞间接荧光标记法, 对T淋巴细胞系、B淋巴细胞系、髓系、干/祖细胞系抗原进行免疫标记, 应用4色流式细胞仪(美国Becton Dickinson公司, FACSCalibur机型)进行检测。常规骨髓细胞染色体核型分析: 取患者骨髓3~5ml, 肝素抗凝, 计数后按 $(1\sim 2) \times 10^6/\text{ml}$ 进行直接法制备染色体标本, 采用R显带技术进行核型分析, 染色体核型参照《国际人类细胞遗传学命名体系(ISCN1995)》进行描述。荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)检测: 检测探针组合为针对13q14缺失的探针(RB1、D13S25), 针对17p13缺失的探针(p53), 针对11q22-23缺失的探针(ATM), 针对12号染色体着丝粒的探针(CSP12)(均北京金菩嘉生物有限公司)。

1.2.4 治疗指征 不具有进展特点的Binet A期、B期患者无需治疗, 定期复查; 进入活动期(如大多数Binet B期和C期患者)后, 开始化疗。所有病例随访至2014年11月31日, 评价化疗疗效。

1.2.5 疗效评价 参照《血液病诊断及疗效标准》第3版^[1]。评判治疗效果, 分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、进展(progressive disease, PD)、稳定(stable disease, SD)。

1.3 统计学处理

采用SPSS13.0统计学软件进行分析。计数资料以百分率表示。

2 结果

2.1 一般情况

12例CLL患者中男性11例, 女性1例。初诊时年龄(76.2 ± 8.7)岁, 中位年龄75.5(63~91)岁。所有患者均至少合并1个其他系统基础疾病, 其中以高血压最常见, 有的甚至合并第二肿瘤(表1)。

表1 12例老年CLL患者的伴发疾病
Table 1 Underlying diseases in 12 elderly CLL patients in this cohort [n(%)]

Disease	Patient
Circulatory system	
Hypertension	8 (66.7)
Coronary heart disease	3 (25.0)
Arrhythmia	5 (41.7)
Chronic cardiac insufficiency	1 (8.3)
Respiratory system	
Chronic obstructive pulmonary disease	3 (25.0)
Chronic bronchitis	1 (8.3)
Pneumonia	4 (33.3)
Lung cancer	2 (16.7)
Digestive system	
Chronic gastritis	5 (41.7)
Chronic hepatitis B	2 (16.7)
Fatty liver	3 (25.0)
Liver cyst	4 (33.3)
Colon polyps	2 (16.7)
Reflux esophagitis	1 (8.3)
Hepatic hemangioma	1 (8.3)
Gastric cancer	1 (8.3)
Urinary system	
Renal cysts	5 (41.7)
BPH	6 (50.0)
Endocrine system	
Diabetes mellitus	2 (16.7)
Central nervous system	
Cerebral infarction	1 (8.3)

CLL: chronic lymphocytic leukemia; BPH: benign prostatic hyperplasia

2.2 临床特征

起病时伴有发热症状1例(8.3%), 贫血1例(8.3%), 乏力3例(25.0%), 盗汗、体质量减轻2例(16.7%), 发现白细胞升高10例(83.4%), 淋巴结肿大7例(58.3%), 脾肿大4例(33.3%; 表2)。

2.3 实验室检查

患者发病时外周血常规检查显示, 白细胞中位数 $31.9 (6.42\sim 129.66) \times 10^9/\text{L}$, 其中淋巴细胞中位数 $26.33 (2.89\sim 124.47) \times 10^9/\text{L}$, 百分比为45%~96%, 血红蛋白中位数 $123 (106\sim 140) \text{g/L}$, 其中1例患者有轻度贫血, 血小板中位数 $153 (95\sim 283) \times 10^9/\text{L}$ 。

LDH > 245U/L者2例 (16.7%), β_2 -MG > 2610ng/L者6例 (50.0%; 表2)。对12例患者均进行了染色体核型分析, 其中3例患者进行了FISH检测 (表3)。

表2 12例老年CLL患者的临床特征
Table 2 Clinical characteristics of 12 elderly CLL patients [n(%)]

Item	Patient
Age(years)	
60-69	2 (16.6)
70-79	7 (58.3)
≥80	3 (25.1)
Binet	
A	10 (83.4)
B	1 (8.3)
C	1 (8.3)
Rai	
I	8 (66.7)
II	2 (16.6)
III	2 (16.6)
WBC	
High	10 (83.4)
Normal	2 (16.6)
Lymphadenopathy	
Yes	7 (58.3)
No	5 (41.7)
Splenomegaly	
Yes	4 (33.3)
No	8 (66.7)
LDH	
High	2 (16.7)
Normal	10 (83.3)
β_2 -MG	
High	6 (50.0)
Normal	6 (50.0)

CLL: chronic lymphocytic leukemia; WBC: white blood cell; LDH: lactate dehydrogenase; β_2 -MG: β_2 -microglobulin

2.4 治疗方案

2.4.1 支持治疗 血红蛋白 < 90g/L时给予红细胞输注, 血小板 < $20 \times 10^9/L$ 时给予输注机采血小板, 中性粒细胞 < $0.5 \times 10^9/L$ 时给予粒细胞集落刺激因子至中性粒细胞绝对值恢复至 $0.5 \times 10^9/L$ 。对于合并心血管系统、神经系统疾病者, 给予保护心肌、营养神经等对症支持治疗。

2.4.2 个体化治疗 例6、8、11患者定期复查, 目前为疾病稳定状态, 未给予任何化疗。

例1先后给予3次FR[氟达拉滨 (fludarabine), 第1、3、5、7、9日, 50mg/d; 利妥昔单抗 (美罗华, rituximab), 第7、14、21、28、44日, 600mg/d]; 克拉屈滨 (cladribine), 第1、3、5、7、9日, 5mg/d, 2次氟达拉滨 (第1、3、5日, 50mg/d) + 地塞米松

(dexamethasone, 第1日, 10mg) + 苯丁酸氮芥 (chlorambucil, 第1~7日, 第15~21日, 6mg/d), 2次COP[环磷酰胺 (cyclophosphamide) 第1日, 0.6g, 长春地辛 (vindesine), 第1日, 2mg, 泼尼松, 第1~5日, 10mg/d], 4次克拉屈滨 (第2日, 5mg) + 盐酸多柔比星脂质体 (Doxil, 第1、3、4日, 20mg/d) 方案化疗。

例2、3均先给予苯丁酸氮芥, 2次FR, 自体细胞因子诱导杀伤细胞 (cytokine-induced killer, CIK), 地塞米松 (第1~7日, 5mg/d) + 盐酸多柔比星脂质体 (第2日, 20mg) 方案。

例4、7均采用了CIK联合利妥昔单抗方案治疗。例4先给予了改良的FRP[氟达拉滨 (第1~3日, 30mg/d, 第4~29日, 10mg/d) + 泼尼松 (prednisone, 第1~3日, 20mg/d, 第4~29日, 10mg/d) + 利妥昔单抗, 第1日, 600mg]方案化疗。例5、9、12均给予了FC方案 (氟达拉滨第1~5日, 45mg/d; 环磷酰胺第1~5日, 400mg/d) 化疗, 例5在FC效果欠佳情况下给予CVP (环磷酰胺第1~2日, 600mg/d; 长春地辛第1~2日, 2mg/d, 泼尼松25mg, 3次/d); 例9先给予了VP (长春地辛, 第1日, 4mg; 泼尼松25mg, 3次/d), 效果不佳后给予FC, FR方案化疗。

例10先后给予苯丁酸氮芥, R-COP[利妥昔单抗 (第1日, 600mg), 环磷酰胺 (第2日, 1000mg), 长春地辛 (第2日, 4mg), 泼尼松 (第1~5日, 100mg/d)], 3次R-FD[利妥昔单抗 (第1日, 600mg), 氟达拉滨 (第2~4日, 40mg/d), 地塞米松 (第2~4日, 15mg/d)]方案化疗。

2.5 治疗效果及预后

9例接受治疗的患者中, 5例PD (例1、2、3、10、12总生存期分别为107、64、174、69个月、4个月), 2例CR, 1例PR, 1例SD。例2、3、10、12死于CLL进展, 其中例3 CLL转化为弥漫大B细胞淋巴瘤 (Richter征), 例1死于感染, 例4、7死于肺癌, 例5死于胃癌。

3 讨论

CLL是一种低度恶性的小淋巴细胞白血病, 在欧美等西方国家发病率为3/10000, 并随着年龄的增长逐渐增加, 在 > 70岁的老年人群中的发病率为50/10000^[2]。

虽然CLL通常处于一种惰性状态, 从观察等待到多次化疗导致慢性免疫抑制和感染性并发症的出现, 表明疾病过程是高度可变的^[3]。在CLL患者中,

表3 12例老年CLL患者的免疫表型和细胞遗传学特点
Table 3 Immunophenotyping and cytogenetic characteristics of 12 elderly CLL patients

Case No.	CD38	Chromosome	RB1	D13S25	P53	ATM	CSP12
1	+	46, X, -Y, ?t (1; 11; 14) (q25-32; q13; q32), +mar1	+	+	-	+	+
2	-	46, XY[20]					
3	+	46, XY[20]					
4	+	47, XY, +12					
5	+	45, X, -Y[5]/46, XY[15]					
6	+	46, XY[20]					
7	-	46, XY[20]					
8	-	46, XY[20]					
9	+	47, XX, +8[2]/46, XX[18]					
10	-	46, XY, der(13)t(?;q13) [11]/46, XY, t(5;13)(q31, 134)[1]/46, XY[8]					
11	-	46, XY[20]					
12	+	46, XY	+	+	+	-	-

CLL: chronic lymphocytic leukemia

1/3从未接受过治疗并长期生存, 1/3初始无需治疗之后疾病进展, 最后1/3发病时就具有侵袭性需要立即治疗^[4]。本组12例CLL患者中3例疾病稳定, 长期未接受治疗, 目前分别存活18个月、36个月和72个月; 1例早期给予个体化治疗后, 目前病情稳定; 5例在病情进展后给予多次化疗, 出现严重的骨髓抑制和感染, 最终导致死亡。合并第二肿瘤的3例CLL患者给予个体化治疗后, 达到完全缓解, 最终因第二肿瘤进展死亡。

老年CLL的治疗目前尚无统一的治疗方案。嘌呤类似物氟达拉滨, 单用或联合其他药物, 已成为标准治疗方案。Steurer等^[5]对1 838例患者随机应用以烷化剂 (alkylating agent) 或嘌呤类似物 (purine analogue) 为基础的化疗, 结果发现嘌呤类似物组有更高的总反应、完全反应率和无进展生存期, 但总生存期两组差异无统计学意义。Catovsky等^[6]对777例CLL患者的一项研究发现, 氟达拉滨联合环磷酰胺与单用氟达拉滨、苯丁酸氮芥相比, 有更高的完全缓解率 (38% : 15% : 7%)、总有效率 (94% : 80% : 72%) 和5年无进展生存期 (36% : 10% : 10%), 但三者之间的总生存率差异无统计学意义。最终证实, 在各年龄组 (包括 > 70岁的患者), 氟达拉滨联合环磷酰胺是最好的选择。随着对染色体异常预后意义的研究发现, 氟达拉滨用于17p- (或p53突变) 者效果差^[7]。在2014年, 一些新的药物批准用于治疗高风险的遗传因素 (17p-) 和复发/难治的CLL, 分子靶向药物依鲁替尼 (ibrutinib) 和新型磷脂酰肌醇-3激酶δ抑制剂艾地利西 (idelalisib) 均是口服激酶抑制剂阻断中央通路的关键调节药^[8]。本研究发现, 老年CLL患者往往一般情况差, 合并多种基础疾病, 对化疗耐受性差, 应根据患者具体

情况给予个体化的治疗。

CLL患者主要的死亡原因包括疾病进展、感染、第二肿瘤^[9]。本组12例CLL患者初诊时均合并多种基础病, 其中以高血压最多见, 2例 (例4、7) 在诊断时合并肺癌, 针对肺癌, 例4一直未予治疗, 例7先后给予吉非替尼 (gefitinib)、厄洛替尼 (erlotinib)、索拉非尼 (sorafenib) 靶向治疗, 并在治疗期间确诊CLL, 1例 (例5) 在CLL治疗同时并发进展性胃癌IV期, 针对胃癌, 未做任何治疗, 最终3例CLL患者均因第二肿瘤死亡。美国得克萨斯大学安德森癌症中心^[10]对1985至2005年诊断为CLL的2 028例患者, 研究发现324例 (16%) 有其他癌症病史和227例 (11.2%) 在随访期间并发第二肿瘤。其中皮肤癌30%, 前列腺癌13%, 乳腺癌9%, 胃肠道肿瘤9%, 黑色素瘤8%, 淋巴瘤8%, 肺癌6%, 以及其他癌症17%。第二肿瘤的风险比预期高2.2倍。在有其他癌症病史和无其他癌症病史的患者中, 5年存活率分别为70%和82% (P < 0.001)。在加拿大的一项研究^[11]发现, 治疗后的CLL患者与未经治疗的CLL患者相比, 发生第二肿瘤的风险增加1.7倍, 其中最常见第二肿瘤是非黑色素瘤性皮肤癌 (non-melanoma skin carcinoma, NMSCs; 37%), 其次为消化系统肿瘤 (16%), 前列腺癌 (12%), 乳腺癌 (10%) 和肺癌 (9%)。危险因素包括年龄 (> 60岁), 男性, β₂-MG (> 3mg/L), LDH (> 618U/L), 血清肌酐 (> 1.6mg/dl) ^[10]。标准的化疗方案包括嘌呤类似物 (如氟达拉滨) 和烷化剂 (如环磷酰胺) 可诱导完全的和潜在的长期缓解, 但会出现长期的免疫防御和免疫监视系统受损^[12]。经过治疗后的CLL患者免疫系统受损, 这或许可以部分解释第二肿瘤发病率升高的原因^[13]。CLL固有的恶性转化倾向, 再加上化疗, 使第二肿瘤的风险显著升高^[14]。

综上所述,老年CLL患者一般情况差,合并多种基础疾病,对化疗的耐受性差,治疗上应根据患者具体情况进行个体化治疗,感染是病程中常见的并发症和主要死亡原因。对于合并第二肿瘤的老年CLL患者,在治疗CLL的同时,应积极评估第二肿瘤的状态,尽可能地减少第二肿瘤引起的死亡。

【参考文献】

- [1] Zhang ZN, Shen T. Diagnostic and Curative Standard of Hematology[M]. 3rd ed. Beijing: Beijing Science and Technology Publishing House, 2007: 139-146. [张之南, 沈 梯. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第3版. 北京: 北京科学技术出版社, 2007: 139-146.]
- [2] Wendtner CM, Schmitt B, Bergmann M, *et al.* New aspects on the pathogenesis, diagnostic procedures, and therapeutic management of chronic lymphocytic leukemia[J]. *Int J Hematol*, 2001, 73(1): 32-38.
- [3] Moran M, Browning M, Buckby E. Nursing guidelines for managing infections in patients with chronic lymphocytic leukemia[J]. *Clin J Oncol Nurs*, 2007, 11(6): 914-924.
- [4] Dighiero G. Unsolved issues in CLL biology and management[J]. *Leukemia*, 2003, 17(12): 2385-2391.
- [5] Steurer M, Pall G, Richards S, *et al.* Single-agent purine analogues for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Treat Rev*, 2006, 32(5): 377-389.
- [6] Catovsky D, Richards S, Matutes E, *et al.* Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2007, 370(9583): 230-239.
- [7] Stilgenbauer S, Döhner H. Molecular genetics and its clinical relevance[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2004, 18(4): 827-848, viii.
- [8] Tausch E, Stilgenbauer S. Chronic lymphocytic leukemia: current standards and novel approaches[J]. *Internist (Berl)*, 2014, 55(12): 1400, 1402-1404, 1406-1409.
- [9] Yoon JY, Lafarge S, Dawe D, *et al.* Association of interleukin-6 and interleukin-8 with poor prognosis in elderly patients with chronic lymphocytic leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(9): 1735-1742.
- [10] Tsimberidou AM, Wen S, McLaughlin P, *et al.* Other malignancies in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(6): 904-910.
- [11] Beiggi S, Johnston JB, Seftel MD, *et al.* Increased risk of second malignancies in chronic lymphocytic leukaemia patients as compared with follicular lymphoma patients: a Canadian population-based study[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(5): 1287-1290.
- [12] Wadhwa PD, Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukemia[J]. *Semin Oncol*, 2006, 33(2): 240-249.
- [13] Molica S. Second neoplasms in chronic lymphocytic leukemia: incidence and pathogenesis with emphasis on the role of different therapies[J]. *Leuk Lymphoma*, 2005, 46(1): 49-54.
- [14] Streu E. Second malignancies in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Oncol Nurs Forum*, 2014, 41(1): 95-98.

(编辑: 李菁竹)