

弥漫大B细胞型Richter综合征2例 并文献复习



申继福, 周 晴, 陈小芸, 严志民

赣南医科大学第一附属医院血液内科 (江西赣州 341000)

【摘要】Richter 综合征 (Richter syndrome, RS) 指在慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 或小淋巴细胞淋巴瘤 (small lymphocytic lymphoma, SLL) 的背景下, 疾病向侵袭性淋巴瘤进展转化的临床过程。RS 转化是恶性血液病进展的一种临床表现, 患者在出现 RS 转变时提示预后差。目前, 全球范围内还未形成统一的 RS 治疗标准。本文回顾性分析 2 例从 CLL 向弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 转化的 RS 患者的治疗方案及预后, 探讨化疗后采用造血干细胞移植或嵌合抗原受体 T 细胞 (chimeric antigen receptor T cell, CAR-T) 免疫治疗等策略治疗 RS 的可能性, 以为临床实践提供参考与借鉴。

【关键词】慢性淋巴细胞白血病; 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; Richter 综合征; 干细胞移植; 嵌合抗原受体 T 细胞; 免疫治疗; 临床诊断

【中图分类号】R 733 **【文献标识码】**B

Diffuse large B-cell type Richter syndrome in 2 cases and literature review

SHEN Jifu, ZHOU Qing, CHEN Xiaoyun, YAN Zhimin

Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Corresponding author: YAN Zhimin, Email: yanzhimin81@tmu.edu.cn

【Abstract】Richter syndrome (RS) refers to the clinical process of disease progression and transformation to aggressive lymphoma on the basis of chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL). RS transformation is a clinical manifestation of the progression of malignant hematological diseases, and it suggests a poor prognosis when the patient has RS transformation. Currently, there is no uniform standard for RS treatment worldwide. In this paper, the treatment regimens and prognosis of two cases with RS who transformed from CLL to diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) are retrospectively analyzed, and the possibility of treating RS with hematopoietic stem cell transplantation or chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) immunotherapy after chemotherapy is discussed, in order to provide a reference for the clinical practice.

【Keywords】Chronic lymphocytic leukemia; Diffuse large B-cell lymphoma; Richter syndrome; Stem cell transplantation; Chimeric antigen receptor T cell; Immunotherapy; Clinical diagnosis

DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202404029](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202404029)

基金项目: 江西省教育厅科学技术研究项目 (GJJ2201414)

通信作者: 严志民, 博士, 副主任医师, Email: yanzhimin81@tmu.edu.cn

<https://slyyx.whuzhmedj.com/>

Richter 综合征 (richter syndrome, RS) 通常是指既往诊断为慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 或小淋巴细胞淋巴瘤 (small lymphocytic lymphoma, SLL) 的患者在原发恶性疾病的基础上转化为侵袭性淋巴瘤, 目前诊断 RS 的金标准是淋巴结活检^[1-2]。临床 CLL 发生 RS 较多见, 发病率为 0.5%~1%, 其中最常见的是 CLL 向弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 转化, 即 DLBCL 型 RS^[1]。DLBCL 型 RS 的主要治疗手段是利妥昔单抗联合蒽环类化疗药物, 首选方案是 R-CHOP 和 R-EPOCH^[3-4]。本文回顾性分析赣南医科大学第一附属医院血液内科收治的 2 例 RS 患者的临床资料并进行文献复习, 探讨化疗、造血干细胞移植及嵌合抗原受体 T 细胞 (chimeric antigen receptor T cell, CAR-T) 免疫治疗等策略应用于 RS 的可能性。

1 病例资料

病例一, 患者, 男, 54 岁, 2016 年 12 月 13 日因淋巴结肿大入院, 血细胞分析: 白细胞 $37.64 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 红细胞 $4.63 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$, 血小板 $214 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 淋巴细胞比率 86.6%, 淋巴细胞计数 $32.61 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。EB 病毒检测结果为阴性。浅表淋巴结彩超提示多发淋巴结肿大, 最大者为左侧颈部 (43 mm × 21.8 mm)。骨髓细胞形态学: 淋巴细胞系显著增生, 占比 84%, 其中成熟小淋巴细胞占 77.5%, 幼稚淋巴细胞占 6.5%。骨髓细胞流式免疫分析: 淋巴细胞约占有核细胞的 72.08%, 主要为成熟 B 细胞, 诊断为 CLL (Rai II 期), 因未达到治疗标准, 予临床观察。2017 年 10 月 9 日, 患者腹胀进行性加重, 复查淋巴结较

前明显肿大并融合, 径达 156 mm × 118 mm, 考虑疾病进展予 FC 方案 (氟达拉滨 50 mg d1-3, 环磷酰胺 500 mg d1-3) 化疗, 化疗后淋巴结大小未缩减。2017 年 11 月 28 日, 进行淋巴结活检免疫组化检查 (表 1)。淋巴结活检病理示: 显微镜下淋巴结结构破坏, 淋巴细胞广泛增生; 部分中等大小细胞, 核圆形或不规则, 胞浆少, 含幼淋细胞和副免疫母细胞; 部分大细胞片状分布, 核圆形, 核仁明显, 胞浆中等, 似免疫母细胞, 核分裂象多见, Ki67 约 60% 阳性。根据免疫组化和病史, 诊断为 CLL/SLL 转化为 DLBCL, 即 DLBCL 型 RS, 行 R-CHOP 方案 (利妥昔单抗 700 mg d0, 环磷酰胺 1 200 mg d1, 长春新碱 2 mg d1, 表柔比星 120 mg d1, 地塞米松 5 mg d1-5) 2 程和 R-EPOCH 方案 (利妥昔单抗 700 mg d0, 环磷酰胺 1 200 mg d1, 长春新碱 2 mg d1, 表柔比星 120 mg d1, 依托泊苷 180 mg d1-3, 地塞米松 5 mg d1-5) 2 程。2020 年 8 月返院行第 3 程 R-EPOCH 方案治疗, 后续复查血常规等均恢复正常, 骨髓流式残留比例为 9.53%。2020 年 8 月出院后至 2022 年 4 月, 患者每 6 个月返院复查影像学及骨髓形态学等相关检查, 疾病均未进展, 病情评估处于部分缓解 (partial remission, PR) 状态, 未住院化疗。2022 年 4 月 21 日因“反复头晕、头痛半月, 伴解鲜红色血便多次”返院, 完善正电子发射断层扫描 / 计算机断层扫描 (positron emission tomography/computed tomography, PET/CT) 结果示: 颈部等多部位淋巴结肿大影, 部分氟脱氧葡萄糖代谢增高; 乙状结肠放射性浓聚影。提示患者病情进展, 行第 4 程 R-EPOCH 方案化疗。至今为止明确疾病转化后, 先后给予 R-CHOP 方案化疗 2 程及 R-EPOCH 方案化疗 4 程, 病情评估处于 PR 状态。

表1 病例一免疫学分析

Table 1. Immunological analysis of the case 1

项目	阳性	阴性
淋巴结免疫学分析	CD5, CD20, CD23, CD30, CD43, CD79a, Bcl-2, CyclinD1, PAX5, Ki67	CD2, CD3, CD10, CD21, Bcl-6, TdT

病例二, 患者, 男性, 54 岁, 2020 年 12 月 8 日因“双踝关节疼痛 10 余天, 发现白细胞升高 3 天”入院, 无发热、盗汗等不适。血常规、乳酸脱氢酶、超声结果见表 2。EB 病毒检测结果为阴性。骨髓形态学结果示: 髓片成熟及幼稚淋巴细

胞比率分别为 79% 和 5%, 血片成熟及幼稚淋巴细胞比率分别为 82% 和 13%, 见表 3, 考虑慢性淋巴细胞增殖性疾病。骨髓细胞形态图示: 血片白细胞中, 中性粒细胞数量下降并伴有核左移现象, 未见幼稚细胞; 髓片粒系占 51.5%, 红系占

表2 病例二血常规、生化、淋巴结彩超结果

Table 2. Results of blood, biochemistry and lymph node ultrasound examination of the case 2

时间	WBC ($10^9 \cdot L^{-1}$)	RBC ($10^{12} \cdot L^{-1}$)	PLT ($10^9 \cdot L^{-1}$)	Neut ($10^9 \cdot L^{-1}$)	Lym ($10^9 \cdot L^{-1}$)	LDH ($U \cdot L^{-1}$)	最大淋巴结直径 (mm × mm)
2020.12.08	35.4	5.8	490	3.3	29.7	683	26 × 7.8
2021.09.10	72.8	2.8	98	2.1	43.4	1 327	36 × 15.0
2023.03.17	6.6	3.1	111	3.2	2.9	1 245	29 × 13.2
2023.11.27	1.2	4.9	78	0.7	0.4	357	22 × 5.0

注: WBC, white blood cells, 白细胞; RBC, red blood cells, 红细胞; PLT, platelets, 血小板; Neut, neutrophils, 中性粒细胞; Lym, lymphocytes, 淋巴细胞; LDH, lactate dehydrogenase, 乳酸脱氢酶。

表3 病例二骨髓细胞形态学结果

Table 3. Results of bone marrow cell morphology of the case 2

时间	髓片		血片	
	成熟淋巴细胞比率 (%)	幼稚淋巴细胞比率 (%)	成熟淋巴细胞比率 (%)	幼稚淋巴细胞比率 (%)
2020.12.08	79	5	82	13
2021.06.11	83	6	73	14
2021.09.10	84	11	77	16
2021.12.10	48	1	69	18
2023.03.17	41	12	46	5

31.0%，粒：红=1.66：1，粒系中性粒细胞出现轻度核左移，并伴有中毒性改变，见图1-A、图1-B。骨髓细胞流式分析示：在 CD45/SSC 点图门控分析后，CD19⁺ 细胞占有核细胞比例为 72.1%，具体免疫组化结果见表 4，结果示慢性淋巴细胞增殖性疾病。荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 检测提示 12 号染色体数目增加 47.6%。出院诊断为慢性淋巴增殖性疾病，因未达到治疗标准，予临床观察。2021 年 6 月 11 日来院复查，骨髓形态学结果示：髓片成熟及幼稚淋巴细胞比率分别为 83% 和 6%；血片成熟及幼稚淋巴细胞比率分别为 73% 和 14%，见表 3。骨髓细胞流式分析示：残留比例 52.46%。免疫组化结果见表 4。淋巴结活检 (腹股沟处) 结果示：淋巴组织存在增生性病变，考虑惰性小 B 淋巴细胞肿瘤，倾向诊断为淋巴结边缘区淋巴瘤。未达到治疗标准，暂予临床观察。2021 年 9 月 10 日，患者出现全身乏力，伴有腹部牵拉性疼痛，淋巴结呈进行性肿大，体重下降约 3~5 kg，但未伴有发热或盗汗等全身症状。血常规、生化、超声结果见表 2。骨髓形态学示：髓片成熟及幼稚淋巴细胞比率分别为 84% 和 11%；血片成熟及幼稚淋巴细胞比率分别为 77% 和 16%。骨髓细胞流式分析示：残留比例 82.4%。病理检查 (右颈部淋巴结) 诊断明确为 CLL (Rai III 期)，免疫组

化具体结果见表 4，对比上次免疫组化结果，此次 CD5 阴性，CD25 阳性，提示存在表型异常的单克隆 B 淋巴细胞。予 FC 方案 (氟达拉滨 50 mg d1-3，环磷酰胺 500 mg d1-3) 1 程及 RFC 方案 (利妥昔单抗 700 mg d1，氟达拉滨 50 mg d2-4，环磷酰胺 500 mg d2-4) 3 程。2021 年 12 月 10 日返院复查，彩超提示浅表淋巴结都较前相仿，骨髓细胞形态学结果示：髓片成熟及幼稚淋巴细胞比率分别为 48% 和 1%；血片成熟及幼稚淋巴细胞比率分别为 69% 和 18%。骨髓细胞流式分析示：CD19⁺、CD23⁺、CD5^{dim} 的细胞占有核细胞比例为 15.24%，提示患者病情进展，予 IBR 方案 (伊布替尼 1 200 mg d1-21，苯达莫司汀 180 mg d1-2，利妥昔单抗 700 mg d1)。2023 年 3 月 17 日，患者因出现全身疼痛伴口角麻木入院。专科体格检查：肌力等级为左下肢肌力 4+ 级，右下肢肌力 4 级，右下肢触觉较左侧减弱。血常规、生化指标等结果见表 2。腹部 CT 检查见左侧腹部占位，并累及左肾、脾脏，径长约 13.15 cm × 9.3 cm (图 2)。颅脑 MRI+MRA 检查示：颅骨及颅底骨质多发异常信号。髋关节 MR 平扫：双髋关节、骨盆诸骨、双肩关节诸骨异常信号，癌细胞骨髓浸润；双侧锁骨上下窝、腋窝多发肿大淋巴结。淋巴结免疫组化结果见表 4。骨髓细胞形态图示：血片中成熟小淋巴细胞占 46%，幼稚淋巴细胞

占 5%；髓片中粒系占 45.0%，红系占 0.0%，粒：红=90：0，成熟小淋巴细胞占 41.0%，原幼淋占 12%（图 1-C、图 1-D）。骨髓活检病理学图及免疫组化：送检骨髓增生极度活跃，异

常细胞弥漫增生伴继发性骨髓纤维化，局灶见大片坏死；造血细胞少见（图 1-E 至图 1-H），考虑进展为 DLBCL，伴继发性骨髓纤维化。骨髓细胞流式分析示：CD20⁺、CD19⁺、CD22⁺、CD45⁺

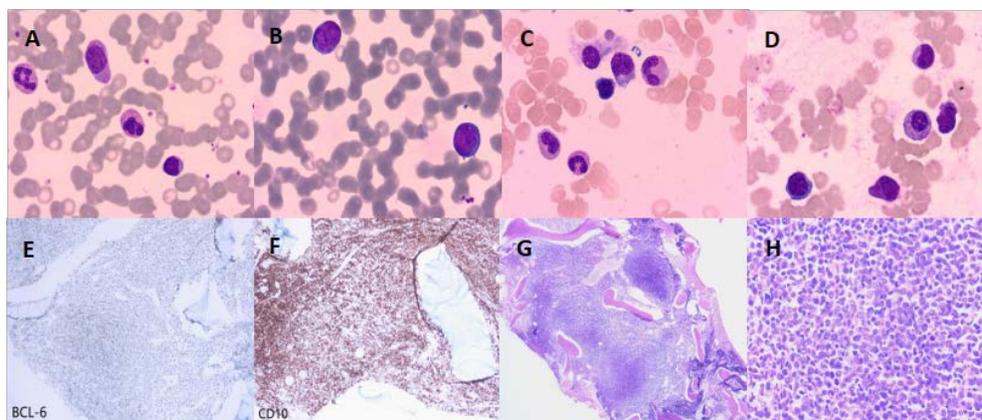


图1 病例二骨髓形态学、病理学图（含IHC染色）

Figure 1. Bone marrow morphology and pathology of the case 2 (with IHC staining)

注：A、B为2020年12月8日骨髓细胞形态学瑞士染色（10×100），A. 外周血涂片，B. 骨髓涂片；C、D为2023年3月17日骨髓细胞形态学瑞士染色（10×100），C. 外周血涂片，D. 骨髓涂片；E—H为2023年3月17日淋巴结病理学图（含IHC染色），E. Bcl-6⁺（10×20），F. CD10⁺（10×20），G.（10×10），H.（10×40）。

表4 病例二免疫学分析结果

Table 4. Immunological analysis results of the case 2

免疫组化	2020.12.08	2021.06.11	2021.09.10	2023.03.17
CD20	+	+	+	+
CD3	-	+	-	-
CD5	+	+	-	+
CD7	-	+	-	-
CD10	-	-	-	+
CD19	+	+	-	+
CD22	+	-	-	-
CD23	+	+	+	-
CD25	-	-	+	+
CD43	-	+	-	-
CD79a	-	+	+	+
Bcl-2	-	+	+	+
Bcl-6	-	-	-	-
PAX-5	-	-	+	+
Ki-67	-	+	+	-
HLA-DR	+	-	-	-
C-myc	-	-	-	+
MUM-1	-	-	+	-
Kappa	+	-	-	-
TIA-1	-	+	-	-

注：仅列出四次检测中涉及阳性的免疫组化项目，其余如 CyclinD1、CD11c、CD13等其他细胞表面抗原在四次检测中结果均为阴性。



图2 CAR-T治疗前腹部CT影像

Figure 2. Abdominal CT image before CAR-T treatment

注：包块位于左侧腹膜后并累及左肾上腺、脾脏，大小约 13.15 cm × 9.3 cm。

细胞占有核细胞的比例为 3.9%；外周血细胞流式分析示：CD20⁺、CD19⁺、CD22⁺、CD5⁺ 细胞占有核细胞的比例为 0.34%；染色体检查：46, XY；FISH 检测提示 *Bcl-6*、*IGH/MYC*、*CCND1* 等均阴性；同源性鉴定结果示：*IGHV* 突变阴性，对比之前 *IGHV* 基因片段使用及 *IGHV-D-J* 重排模式，两次片段对比结果相同，提示 DLBCL 与既往 CLL 克隆同源。患者此时被确诊 CLL 进展为 DLBCL（Rai IV 期，Richer 转化），治疗包括 R-EPOCH 方案（利妥昔单抗 700 mg d0，环磷酰胺 1 300 mg d1，长春新碱 2 mg d1，表柔比星 120 mg d1，依托泊苷 180 mg d1-3，地塞米松 5 mg d1-5）联合奥布替尼治疗 3 程和 Pola+R-CHP 方案（Pola

700 mg d1, 利妥昔单抗 700 mg d0, 环磷酰胺 800 mg d1, 多柔比星 50 mg d1, 泼尼松 100 mg d1-5) 化疗 1 程, 但未达 PR。计划行 CAR-T 免疫治疗, 先行 FC 方案 (氟达拉滨 60 mg d1-3, 环磷酰胺 100 mg d1-3) 清淋, 2023 年 10 月 13 日至 14 日, 患者共回输 CAR-T 细胞 20.1×10^7 。治疗期间, 患者腹部包块有短暂性缩小, 大小约 $11.7 \text{ cm} \times 8.6 \text{ cm}$ (图 3), 并发细胞因子释放综合征 1 级并予妥珠单抗对症。2023 年 11 月 27 日, 复查血常规等 (表 2)。浅表淋巴结彩超提示所有淋巴结均较前缩小。全腹 CT: 左侧腹膜后占位, 并累及左肾上腺、脾脏, 多部位淋巴结大小均较前大致相仿。各项检查结果表明患者对 CAR-T 免疫治疗的反应不佳, 随后实施了包括米托蒽醌脂质体、维奈克拉、塞利尼索及奥布替尼等药在内的 5 线实验性组合方案化疗。2024 年 1 月 22 日复查腹部 CT: 左侧腹膜后占位, 并累及左肾上腺、脾脏, 大小约 $15.72 \text{ cm} \times 12.52 \text{ cm}$ (图 4), 多部位淋巴结均较前增大, 提示患者 5 线化疗方案疗效较差, 第二次行自体造血干细胞移植, 此次成功回输自体



图3 CAR-T治疗后腹部CT影像

Figure 3. Abdominal CT image after CAR-T treatment

注: 包块位于左侧腹膜后并累及左肾上腺、脾脏, 大小约 $11.7 \text{ cm} \times 8.6 \text{ cm}$ 。



图4 行5线实验性化疗方案前腹部CT影像

Figure 4. Abdominal CT image before the 5-line experimental chemotherapy regimen

注: 包块位于左侧腹膜后并累及左肾、脾脏, 大小约 $15.72 \text{ cm} \times 12.52 \text{ cm}$ 。

造血干细胞, 10 日后续贯 CAR-T 免疫治疗。2024 年 2 月 29 日, 患者因化疗后中性粒细胞减少、贫血等严重造血功能抑制并发重症肺炎抢救无效死亡。

2 讨论

惰性淋巴瘤可向侵袭性恶性淋巴瘤转化的组织学证据之一就是 RS。DLBCL 型 RS 的患病率为 $1\% \sim 23\%$ ^[5]。RS 的危险因素和致病机制尚未明确, 但现有研究表明, 其与 EB 病毒感染、淋巴结直径 $\geq 3 \text{ cm}$ 及累及区域 ≥ 3 个、Rai 分期 (III/IV 期)、血清胸苷激酶 $\geq 10 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 、高水平的乳酸脱氢酶等有关^[6]。分子及遗传因素可能与 *Bcl-2*、*CD38*、*LRP4* 等基因的异常表达相关, 驱动基因突变及其他危险因素可通过改变 CLL 细胞的基因结构使其增殖为 RS 细胞, 这些基因种系多态性的复杂程度也增加了 RS 的治疗难度^[7]。另有研究表明, 使用无细胞 DNA 分析法并根据不同基因组定义 RS 的 5 个分子亚型 RS1~RS5, 可用于指导 RS 的识别、诊断和预后^[8]。

在患者已诊断 CLL/SLL 的背景下, B 症状 (盗汗、发热、体重减轻)、EB 病毒感染、乳酸脱氢酶高水平等临床表现均无特异性, 对病情快速进展的患者行淋巴结病理检查是目前诊断 RS 的最佳标准, 识别最佳部位的淋巴结进行活检是此病理检查的基础^[6]。研究显示, 与 CLL 患者相比, RS 患者的 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 克隆率更低且谱系更多样化, 同时肿瘤性 B 细胞中的 PD1 表达更多, 此类表达的增多与 RS 患者对相关免疫抑制剂的免疫抵抗有关, 并且可以指导 RS 患者的鉴别^[9]。同时有研究表明, $2\text{-}[^{18}\text{F}]$ - 氟脱氧葡萄糖 PET/CT 能准确检测出最佳的淋巴结活检部位, 对 RS 的诊断价值较高^[10]。

目前国际针对 RS 的标准治疗方案尚未达成共识, 因此在临床治疗方案的选择中, 通常采用 RS 转化后诊断的侵袭性淋巴瘤化疗方案进行治疗, 如对于 DLBCL 型 RS 患者, 首选化疗方案包括 R-CHOP 和 R-EPOCH。有研究比较了两种方案的治疗效果, 结果显示, DLBCL 型 RS 患者使用 R-CHOP 方案缓解率为 67% , 完全缓解 (complete remission, CR) 率为 7% , 总生存期 (overall survival, OS) 为 21 个月, 无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 为 10 个月;

对于 R-CHOP 方案治疗效果不敏感的 RS 患者, 在此方案基础上加用依托泊苷, 即 R-EPOCH 方案, 患者的缓解率为 37%, CR 率为 20%, OS 为 5.9 个月, PFS 为 3.5 个月^[11]。新药伊鲁替尼作为一种酪氨酸激酶抑制剂在复发 / 难治性 DLBCL 患者中显示出单药活性, PFS 为 4.1 个月, OS 为 22.4 个月, 但是该联合方案对于 RS 患者在临床治疗中的效果仍有待研究^[12]。由于 Bcl-2 在所有 CLL 细胞中均高表达, Bcl-2 抑制剂如新药维奈克拉对大部分 CLL 患者有效, 但 CR 较低, 对于 Bcl-2 等通路的靶向治疗已经改变了 CLL 的治疗手段, 然而上述治疗方案对于 RS 是否有效还需要进一步研究^[13-14]。在一项调整剂量的 R-EPOCH 方案治疗 RS 的回顾性研究中, PFS 为 10.1 个月, OS 为 19.6 个月, 不良反应主要为血液毒性^[15]。本研究中病例一采用 R-EPOCH 方案, 约 20 个月病情出现进展, 期间未出现不良反应, PFS 约为 20 个月, R-EPOCH 方案对于该患者的疗效较好。病例二采用 R-EPOCH 方案第 1 程 20 天后因高热 41 °C 返院, 住院期间再次行 2 程该方案, 该患者 PFS 约为 20 天, 比国际统计的 PFS 更短, 未达到预期, 诊断为复发难治性 DLBCL 型 RS。

有研究表明, 单纯化疗对提高 RS 患者的生存率效果有限, 患者在化疗阶段因耐药及其他原因导致的疾病进展或死亡在临床常见, 因此, 探索其他治疗方案有助于提高患者生存率^[16]。近年来, 自体 / 异体干细胞移植被用于缓解后治疗及挽救性治疗, 干细胞移植过程中需要先对患者进行预处理化疗, 如常用环磷酰胺等, 多数 RS 患者对于诱导并没有足够反应, 导致移植效果差或移植后复发^[1,5]。研究显示, 自体移植的 3 年复发率、PFS 和 OS 分别为 37%、48% 和 57%, 而异体移植的 3 年复发率、PFS 和 OS 分别为 30%、43% 和 52%, 造血干细胞移植可以使治疗敏感的 DLBCL 型 RS 患者获得持久缓解^[16-17]。本研究中病例二在行 R-EPOCH 方案 3 程治疗后, 由于其短期内病情仍未得到控制并迅速进展, 且因该患者对于化疗诱导方案的低反应导致第一次自体造血干细胞移植治疗失败, 而第二次自体造血干细胞移植虽然完成, 但疗效较差, 病情并未缓解。患者对移植前预处理化疗的诱导表现的耐受程度可以影响移植效果, 对于诱导方案敏感的患者, 干细

胞移植可以使其获得更长的生存期; 而对诱导方案低反应的患者, 预处理化疗的失败可能会导致干细胞采集不达标或移植后 PFS 短等问题, 因此此类患者仍需寻找其他治疗策略。

CAR-T 免疫治疗目前仍处于研发阶段, 但经过修饰的 CAR-T 已经在 B 细胞淋巴瘤的治疗中显示出显著的疗效, 该方案改变了非霍奇金淋巴瘤的传统治疗手段^[18-19]。因此, 对于复发或难治性淋巴瘤患者及需要挽救治疗的患者, 可以考虑将 CAR-T 治疗作为转化后淋巴瘤的实验性临床治疗手段。此外, 还有研究发现 CAR-T 免疫治疗 DLBCL, 2 年 CAR-T 组 OS 为 61%, CAR-T 对非霍奇金淋巴瘤的治疗效果明显, 但由于其并发症的发生率较高, 暂时不作为一线治疗策略^[20]。CAR-T 治疗显示出良好的客观缓解率, 但自体造血干细胞移植在 DLBCL 患者中表现出更好的长期治疗优势^[21-22]。有研究表明, CAR-T 免疫治疗淋巴瘤的标准为年龄 18~80 岁; ECOG 体力状态评分 ≤ 2 分; 肿瘤细胞 CD19⁺; 无中枢神经系统侵犯或为继发性中枢神经系统淋巴瘤; 无自身免疫性疾病; 分离前未使用淋巴细胞毒性药物等^[23]。目前国内外将 CAR-T 免疫治疗方案作为一种挽救性治疗手段, 对于符合治疗标准的复发难治 RS 患者可考虑应用该方案, 并且考虑联合应用造血干细胞移植等方案的可能, 以提高患者的缓解率。有研究显示, 自体造血干细胞移植联合 CAR-T 免疫治疗方案比单纯 CAR-T 免疫治疗的进展率更低, 生存率更高^[24]。本研究中, 病例二应用了两次 CAR-T 免疫治疗, 第一次 PFS 约 2 个月, 第二次使用了自体移植序贯 CAR-T 免疫治疗联合方案, 但效果仍较差, 需考虑患者自体移植预处理化疗方案的低诱导性可能对联合方案造成影响。

目前许多治疗方法已在血液恶性肿瘤治疗中显示出良好的疗效, 但是国内外尚无针对 RS 患者的标准化治疗方案。尤其面对复发难治性 RS, 未来应进一步研究其发病机制、诊断与鉴别及治疗策略等, 以提升治疗缓解率, 改善患者的临床结局和生活质量。

参考文献

- 1 Condoluci A, Rossi D. Richter Syndrome[J]. *Curr Oncol Rep*, 2021, 23(3): 26. DOI: 10.1007/s11912-020-01001-x.

- 2 Thompson PA, Siddiqi T. Treatment of Richter's syndrome[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2022, 2022(1): 329–336. DOI: [10.1182/hematology.2022000345](https://doi.org/10.1182/hematology.2022000345).
- 3 Bouclet F, Calleja A, Dilhuydy MS, et al. Real-world outcomes following venetoclax therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia or Richter syndrome: a FILO study of the French compassionate use cohort[J]. *Ann Hematol*, 2021, 100(4): 987–993. DOI: [10.1007/s00277-021-04419-w](https://doi.org/10.1007/s00277-021-04419-w).
- 4 Condoluci A, Rossi D. Biology and treatment of Richter transformation[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 829983. DOI: [10.3389/fonc.2022.829983](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.829983).
- 5 Croizier C, Guieze R. Richter syndrome: diagnostic and therapeutic management[J]. *Bull Cancer*, 2021, 108(5): 521–527. DOI: [10.1016/j.bulcan.2021.01.014](https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.01.014).
- 6 遆娟娟, 白波, 马梁明. Richter 综合征诊治进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(23): 1230–1233. [Ti JJ, Bai B, Ma LM. Progress in the diagnosis and treatment of Richter syndrome[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2018, 45(23): 1230–1233.] DOI: [10.3969/j.issn.1000-8179.2018.23.188](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-8179.2018.23.188).
- 7 Rossi D, Spina V, Gaidano G. Biology and treatment of Richter syndrome[J]. *Blood*, 2018, 131(25): 2761–2772. DOI: [10.1182/blood-2018-01-791376](https://doi.org/10.1182/blood-2018-01-791376).
- 8 Parry EM, Leshchiner I, Guièze R, et al. Evolutionary history of transformation from chronic lymphocytic leukemia to Richter syndrome[J]. *Nat Med*, 2023, 29(1): 158–169. DOI: [10.1038/s41591-022-02113-6](https://doi.org/10.1038/s41591-022-02113-6).
- 9 Wang Y, Sinha S, Wellik LE, et al. Distinct immune signatures in chronic lymphocytic leukemia and Richter syndrome[J]. *Blood Cancer J*, 2021, 11(5): 86. DOI: [10.1038/s41408-021-00477-5](https://doi.org/10.1038/s41408-021-00477-5).
- 10 Albano D, Calabrò A, Dondi F, et al. 2-[18F]-FDG PET/CT semiquantitative and radiomics predictive parameters of Richter's transformation in CLL patients[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2024, 60(2): 203. DOI: [10.3390/medicina60020203](https://doi.org/10.3390/medicina60020203).
- 11 Hampel PJ, Rabe KG, Call TG, et al. Clinical outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia with disease progression on ibrutinib[J]. *Blood Cancer J*, 2022, 12(9): 124. DOI: [10.1038/s41408-022-00721-6](https://doi.org/10.1038/s41408-022-00721-6).
- 12 Graf SA, Cassaday RD, Morris K, et al. Ibrutinib monotherapy in relapsed or refractory, transformed diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2021, 21(3): 176–181. DOI: [10.1016/j.clml.2020.11.023](https://doi.org/10.1016/j.clml.2020.11.023).
- 13 王赫男, 王亮. BCL-2 抑制剂在血液系统恶性肿瘤中的研究进展 [J]. *中国癌症防治杂志*, 2021, 13(4): 344–351. [Wang HN, Wang L. Research progress of BCL-2 inhibitors in hematological malignancies[J]. *Chinese Journal of Oncology Prevention and Treatment*, 2021, 13(4): 344–351.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-5671.2021.04.03](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-5671.2021.04.03).
- 14 Izutsu K, Yamamoto K, Kato K, et al. Phase 1/2 study of venetoclax, a BCL-2 inhibitor, in Japanese patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma[J]. *Int J Hematol*, 2021, 113(3): 370–380. DOI: [10.1007/s12185-020-03024-3](https://doi.org/10.1007/s12185-020-03024-3).
- 15 Davids MS, Rogers KA, Tyekucheva S, et al. Venetoclax plus dose-adjusted R-EPOCH for Richter syndrome[J]. *Blood*, 2022, 139(5): 686–689. DOI: [10.1182/blood.2021011386](https://doi.org/10.1182/blood.2021011386).
- 16 Herrera AF, Ahn KW, Litovich C, et al. Autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma-type Richter syndrome[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(18): 3528–3539. DOI: [10.1182/bloodadvances.2021004865](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004865).
- 17 Barbanti MC, Appleby N, Kesavan M, et al. Cellular therapy in high-risk relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and Richter syndrome[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 888109. DOI: [10.3389/fonc.2022.888109](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.888109).
- 18 Liu E, Marin D, Banerjee P, et al. Use of CAR-transduced natural killer cells in CD19-positive lymphoid tumors[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(6): 545–553. DOI: [10.1056/NEJMoa1910607](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910607).
- 19 Marofi F, Rahman HS, Achmad MH, et al. A deep insight into CAR-T cell therapy in non-hodgkin lymphoma: application, opportunities, and future directions[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 681984. DOI: [10.3389/fimmu.2021.681984](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.681984).
- 20 Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(7): 640–654. DOI: [10.1056/NEJMoa2116133](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116133).
- 21 Tian L, Li C, Sun J, et al. Efficacy of chimeric antigen receptor T cell therapy and autologous stem cell transplant

- in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review[J]. *Front Immunol*, 2023, 13: 1041177. DOI: [10.3389/fimmu.2022.1041177](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1041177).
- 22 Ernst M, Oeser A, Besiroglu B, et al. Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 9(9): CD013365. DOI: [10.1002/14651858.CD013365.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013365.pub2).
- 23 应志涛, 李宁晶, 吴梦, 等. 北京大学肿瘤医院嵌合抗原受体 T 细胞治疗淋巴瘤全流程管理原则 [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2021, 30(11): 674–684. [Ying ZT, Lin NJ, Wu M, et al. The whole process management principles of chimeric antigen receptor T-cell therapy for lymphoma at Peking University Cancer Hospital[J]. *Journal of Leukemia and Lymphoma*, 2021, 30(11): 674–684.] DOI: [10.3760/cma.j.cn115356-20210923-00227](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115356-20210923-00227).
- 24 Shadman M, Pasquini M, Ahn KW, et al. Autologous transplant vs chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed DLBCL in partial remission[J]. *Blood*, 2022, 139(9): 1330–1339. DOI: [10.1182/blood.2021013289](https://doi.org/10.1182/blood.2021013289).
- 收稿日期: 2024 年 04 月 06 日 修回日期: 2024 年 06 月 13 日
本文编辑: 王雅馨 黄 笛

引用本文: 申继福, 周晴, 陈小芸, 等. 弥漫大B细胞型Richter综合征2例并文献复习[J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(9): 701–708. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202404029](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202404029).
Shen JF, Zhou Q, Chen XY, et al. Diffuse large B-cell type Richter syndrome in 2 cases and literature review[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2024, 37(9): 701–708. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202404029](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202404029).