

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 诊疗指南

(2022 年版)

一、概述

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤是一种成熟 B 淋巴细胞克隆增殖性肿瘤，临床表现外周血淋巴细胞增多、肝脾及淋巴结肿大，并累及淋巴系统以外其他器官，晚期可表现为骨髓衰竭。慢性淋巴细胞白血病（chronic lymphocytic leukemia, CLL）与小淋巴细胞淋巴瘤（small lymphocytic lymphoma, SLL）具有同样的病理和免疫表型特点。不同的是，CLL 疾病主要集中在外周血中，而 SLL 疾病主要集中在淋巴结。

CLL/SLL 是西方最多见的白血病类型，占到全部白血病的 25%~35%，欧美人群中年发病率达到（4~5）/10 万。男性多见，男女比例 1.2:1~1.7:1。而亚洲人群 CLL/SLL 的发病率明显低于欧美。日本、韩国、中国台湾地区的人口登记资料显示的发病率大约是欧美的 1/10。

CLL/SLL 多为老年发病，欧美报告的中位发病年龄在 70~75 岁，而中国的中位发病年龄为 65 岁。

二、诊断及鉴别诊断

（一）临床表现。

1. 症状。

早期可无症状，患者常因体检偶然发现血常规异常而被确诊。部分患者可以因为偶然发现淋巴结无痛性肿大就诊，颈部多见，有时候可以自行回退缩小，但很少完全消失。晚期可出现疲乏、盗汗、食欲减退、低热、体重减轻等症状。可能出现获得性免疫缺陷，患者可以反复感染；或发生免疫性疾病，如自身免疫性溶血性贫血、免疫性血小板减少、纯红细胞再生障碍性贫血等。虫咬性皮炎多见。

2. 体征。

（1）淋巴结肿大：可以有浅表淋巴结肿大，颈部、腋下多见、腹腔淋巴结肿大及纵隔淋巴结肿大。可以发生融合，成为大包块。

（2）脾大：常与淋巴结肿大同时存在。少数巨脾患者可以有因脾脏梗死造成的左上腹痛。

（3）肝大：可以存在。

（4）韦氏环肿胀：可以见到口咽环缩窄，可以因扁桃体肿大或者淋巴细胞浸润在黏膜下造成增厚所致，可以引发睡眠呼吸暂停、吞咽困难等。

（5）皮肤损害：可以有白血病皮肤浸润，需要病理诊断。可以有天疱疮及血管性水肿等副肿瘤综合征表现。

（6）其他器官累及：小部分患者有肾病综合征。可发生 Richter 转化，即转化成大细胞淋巴瘤。可以发生急性髓系白血病、骨髓增生异常综合征、皮肤癌、肺癌、胃肠道肿瘤及黑色素瘤等第二肿瘤。

3. 实验室检查。

(1) 血细胞计数: 外周血单克隆性 B 淋巴细胞 $\geq 5 \times 10^9/L$ 。白血病细胞形态类似成熟的小淋巴细胞。偶见原始淋巴细胞、少量幼稚或不典型淋巴细胞。中性粒细胞比值降低, 随病情进展可出现血小板减少和/或贫血。外周血涂片易见涂抹细胞。

SLL 时外周血淋巴细胞计数正常, 或者轻度升高, 外周血单克隆性 B 细胞不超过 $5 \times 10^9/L$ 。

血细胞减少时需要进行免疫性血细胞减少及 CLL 进展相关骨髓衰竭鉴别。可见抗人球蛋白试验阳性。生化和尿液检查有溶血表现。

(2) 骨髓和淋巴结检查: 骨髓细胞学检查有核细胞增生明显或极度活跃, 淋巴细胞 $\geq 40\%$, 以成熟淋巴细胞为主; 红系、粒系及巨核系细胞减少; 溶血时幼红细胞可代偿性增生。骨髓活检, CLL 细胞浸润呈间质型、结节型、混合型和弥漫型, 其中混合型最常见、结节型少见, 而弥漫型预后最差。CLL 细胞对淋巴结的浸润多呈弥漫性。

(3) 免疫表型: CLL 的典型免疫表型为 kappa (κ) 或 lambda (λ) 限制性、CD5+、CD23+、CD19+、CD20+; 部分患者免疫表型不典型, 尤其套细胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL) 可以 CD5+, 为更好地鉴别, 可以增加 CD43、CD79b、CD22、sIgM、CD81、CD200、CD10 或 ROR1 协助诊断。经典 CLL 表型是 CD43+、CD79b 弱+、CD81-、CD200+、CD10-

而 ROR1+。需进行 Cyclin D1、SOX11、LEF-1 的免疫组化染色和 / 或利用荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 检测 t (11; 14) 与 MCL 相鉴别。

(4) 细胞遗传学: 应用白介素 (interleukin, IL) 2/CpG 共孵育的 G 显带核型分析仅 40% ~ 50% 的 CLL 患者伴染色体异常。可以检出复杂核型异常。采用 FISH 技术, 可将检出率提高至 80%。初诊患者需检测 t (11; 14) 、 t (11q; v) 、 +12、11q-、13q-、17p-等染色体异常。染色体异常对于 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 13q-的 CLL 患者最常见, 且预后较好。染色体正常和 +12 预后中等, 而伴 11q-或 17p-的患者预后差, 特别是 17p-患者预后最差。CLL 疾病发展过程中可能出现新的遗传学异常, 对疾病进展、复发、耐药的患者需再次进行细胞遗传学评估。

(5) 分子生物学: 50% ~ 60% 患者存在免疫球蛋白重链可变区 (immunoglobulin heavy chain variable region, IgHV) 基因体细胞突变。伴有 IgHV 基因突变的 CLL 细胞起源于后生发中心的记忆 B 细胞, 此类患者进展较慢; 不伴 IgHV 基因突变的 CLL 细胞起源于前生发中心的原始 B 细胞, 患者进展快、更容易对免疫化疗反应不佳, 预后差。

IgHV 片段使用也具有预后意义。IgHV3-21 应用的患者不论 IgHV 基因突变状态如何均提示高危。

TP53 突变与 17p-常伴随发生, 但是也有二者单独存在的情况。由于预后同样不良, 容易对治疗耐药, 因此在新一

线治疗开始前需要同时进行 FISH 以及基因学检查。另外，ATM、NOTCH1、BIRC3、SF3B1 等基因突变在免疫化疗治疗下也提示预后不良。

4. 影像学检查。

CLL 的临床分期依赖淋巴结肝脾的触诊。可以通过 B 超、CT 等进行淋巴结和肝脾的精确测量，在疗效评估中需要 CT 为基础的靶病灶的精确测量。正电子发射断层成像-计算机断层扫描（positron emission tomography-computed tomography, PET-CT）在可疑 Richter 转化的患者进行，可以为活检病理诊断提供帮助。

（二）诊断标准。

1. 血常规：外周血单克隆 B 淋巴细胞绝对值 $\geq 5 \times 10^9/L$ 。单克隆 B 淋巴细胞绝对值 $< 5 \times 10^9/L$ ，存在淋巴细胞浸润骨髓所致的血细胞减少，也可诊断。

2. 细胞形态：外周血白血病细胞形态呈正常成熟小淋巴细胞，幼稚淋巴细胞 $< 55\%$ 。

3. 典型的免疫表型：淋巴细胞源于 B 系，CD20+、CD5+、CD19+、CD23+。表面免疫球蛋白（surface immunoglobulin, sIg）、CD20、CD22、CD79b 弱表达。白血病细胞限制性表达 κ 或 λ 轻链（ $\kappa : \lambda > 3 : 1$ 或 $< 0.3 : 1$ ），或 $> 25\%$ 的 B 细胞 sIg 不表达。

（三）鉴别诊断。

1. 病毒或细菌感染引起的反应性淋巴细胞增多：淋巴细

胞多克隆性增殖。可有异型淋巴细胞。

2. 单克隆 B 细胞增多症：无症状、体征的健康人外周血 B 淋巴细胞增多，但是计数 $<5 \times 10^9/L$ ，无肝脾、淋巴结肿大。

3. 幼淋巴细胞白血病：幼淋巴细胞增多，中至大淋巴细胞，胞浆量中等，可见核仁，计数 $\geq 55\%$ 。sIgM 弱表达，CD5 通常阴性。

4. MCL：CD5、CD20 阳性，CD20 及 SIg 强表达，CD23 阴性，CD200 阴性、FMC7 阳性，CD81 阳性。CyclinD1 或 SOX11 有助于鉴别。FISH 检测 t(11; 14) 阳性。

5. 其他 B 淋巴细胞增殖性疾病（B lymphocyte proliferative disease, B-LPD）鉴别：见表 1。

表 1 CLL 与其他 B-LPD 的鉴别诊断

特征	CLL	B-PLL	HCL	MCL	SMZL	FL
形态学						
细胞大小	小	中	中/大	中	小	很小
染色质	成块	致密	疏松/棉絮状	斑点状	致密	致密
核仁	无/小	显著	无	无/小	无	无
核形	规则	规则	肾形	切迹	规则	核裂
细胞质	甚少	中	丰富/绒毛	中	少	甚少
免疫表型						
积分	4 ~ 5	0 ~ 2	0	1 ~ 2	0 ~ 2	0 ~ 1
CD5	++	-/+	阴性	++	+	-

CD23	++	-/+	阴性	-/+	-/+	-/+
sIg	弱表达	强表达	强表达	强表达	强表达	强表达
FMC7	-/+	++	++	++	++	++
CD79b	弱表达	强表达	中等表达	强表达	强表达	强表达
免疫组化						
CCND1	阴性	阴性	弱表达	阳性	阴性	阴性
LEF-1	阳性	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性
FISH						
13q-	40%~50%	存在	无	存在	存在	无
11q-	20%	存在	无	存在	存在	无
+12	15%	罕见	罕见/无	罕见	无	罕见
17p-	10%	50%	无	存在	罕见	无/罕见
t(11;14)	无	无	无	存在	无	无
t(14;18)	无	无	无	无	无	存在
7q-/+3	无	无	无	无	存在	无

注：-：阴性或<10%的患者阳性；-/+：10%~25%的患者阳性；+：25%~75%的患者阳性；++：>75%的患者阳性；B-PLL：B幼淋白血；HCL：毛细胞白血；MCL：套细胞淋巴瘤；SMZL：脾边缘区淋巴瘤；FL：滤泡淋巴瘤。上述免疫表型均指流式细胞检测结果。

三、临床评估

（一）临床分期。

1. CLL: Binet 分期和 Rai 分期见表 2。

表 2 CLL 的 Binet 分期和 Rai 分期标准

Binet 分期		Rai 分期	
分期	标准	分期	标准
A	淋巴细胞增多*以及 < 3 个区域淋巴结组织肿大**	0	仅有淋巴细胞增多
B	淋巴细胞增多*以及 ≥ 3 个区域淋巴结组织肿大**	I	淋巴结肿大
		II	肝大或脾大 ± 淋巴结肿大
C	血红蛋白 < 100g/L 和/或血小板 < $100 \times 10^9/L$ ***	III	血红蛋白 < 110g/L ***
		IV	血小板 < $100 \times 10^9/L$ ***

注：*淋巴细胞绝对值 $\geq 5 \times 10^9/L$ 。

**一侧或双侧颈、腋下、腹股沟淋巴结各为一个区域，肝、脾各为 1 个区域，共计 5 个。

*** 除外溶血和其他原因所致的贫血或血小板减少。

2. SLL: Ann Arbor 分期见表 3。

表 3 SLL 的 Ann Arbor 分期标准

分期	淋巴结累及	结外状态
早期		
I	1 个淋巴结或 1 组淋巴结	单个结外病变无淋巴结侵犯
II	横膈一侧 ≥ 2 组淋巴结受累	根据淋巴结区域确定的 I 期 或 II 期再伴有淋巴结相邻的 结外侵犯
II 期大包块	同上 II 期标准加上“大包块”	不适用
晚期		
III	横膈双侧淋巴结; 横膈上淋巴 结伴脾脏累及	不适用
IV	III 期加上非相邻的结外淋巴 组织累及	不适用

(二) CLL 国际预后指数。

CLL 国际预后指数 (international prognostic index, IPI) 评分见表 4。

表 4 CLL-IPI 评分系统

参数	不良预后因素	积分
TP53 异常	缺失或突变	4
IgHV 基因突变状态	未突变型	2
β B ₂ 微球蛋白	>3.5mg/L	2
临床分期	Rai I ~ IV 或 Binet B-C	1
年龄	>65 岁	1
CLL-IPI 积分	危险度分层	5 年生存率 (%)
0~1	低危	93.2
2~3	中危	79.4
4~6	高危	63.6
7~10	极高危	23.3

四、治疗

（一）治疗指征。

1. 进行性骨髓衰竭的证据：表现为血红蛋白和/或血小板进行性减少，并且血红蛋白低于 100g/L，血小板低于 $100 \times 10^9/L$ 。

2. 巨脾（如左肋缘下 >6cm）或进行性或有症状的脾大。

3. 巨块型淋巴结肿大（如最长直径 >10cm）或进行性或有症状的淋巴结肿大。

4. 初始淋巴细胞 $\geq 30 \times 10^9/L$ ，发生进行性淋巴细胞增多，

如 2 个月内增多 50%，或淋巴细胞倍增时间（lymphocyte doubling time, LDT）< 6 个月。当初始淋巴细胞 $< 30 \times 10^9/L$ ，不能单凭 LDT 作为治疗指征。需要除外感染或激素应用等其他可以引起淋巴细胞增多的情况。

5. 自身免疫性溶血性贫血和/或血小板减少对皮质类固醇或其他标准治疗反应不佳。

6. 有症状或影响功能的结外病灶（如皮肤、肾脏、肺脏、脊柱等），尤其对症治疗不能缓解时。

7. 至少存在下列 1 种疾病相关症状：

（1）在以前 6 个月内无明显原因的体重下降 $\geq 10\%$ 。

（2）严重疲乏（如 ECOG 体能状态 ≥ 2 ；不能进行常规活动）。

（3）无感染证据，体温 $> 38.0^\circ\text{C}$ ，持续 2 周以上。

（4）无感染证据，夜间盗汗 1 个月以上。

符合上述任何 1 项即可开始治疗。不符合治疗指征的患者，每 2~6 个月随访，随访内容包括血常规、临床症状和肝、脾、淋巴结肿大等。

（二）治疗前评估。

1. 治疗前必须对患者进行全面评估：需要治疗的 CLL 患者必须进行以下项目的检查。

（1）现病史与既往史：包含 CLL 治疗经过与详细合并症以及当前治疗用药。

（2）体格检查：特别是淋巴结包括咽淋巴环和肝脾的

大小。

（3）体能状态：如 ECOG 评分。

（4）B 症状：盗汗、发热、体重减轻。

（5）血常规检测：包括白细胞计数及分类、血小板计数、血红蛋白等。

（6）血清生化检测：包括肝肾功能、电解质、乳酸脱氢酶、 $\beta 2$ 微球蛋白等。

（7）骨髓活检 ± 涂片：治疗前、疗效评估及鉴别血细胞减少原因。

（8）乙型肝炎表面抗原，乙型肝炎表面抗体，乙型肝炎 e 抗原，乙型肝炎 e 抗体，乙型肝炎核心抗体，乙型肝炎病毒 DNA 检测。

（9）颈部、胸部、腹部、盆腔 CT（怀疑大细胞转化的情况下推荐进行 PET-CT 检查，在高代谢摄取部位进行活检并完善病理学检查）。

（10）如拟采用布鲁顿酪氨酸激酶（Bruton's tyrosine kinase, BTK）抑制剂治疗，行超声心动图、心电图检查。

（11）育龄女性妊娠试验。

（12）外周血染色体核型检查、FISH 检测 del（11q）、+12、del（13q）、del（17p）染色体异常，为鉴别 MCL 可以进行 t（11;14）FISH 检查。完善外周血 TP53 突变（有条件的情况下可以完善 NOTCH1、SF3B1、BIRC3、ATM 等检查）、IgHV 使用片段及突变检查，以判断预后和指导治疗。

2. 特殊情况下检测：免疫球蛋白定量；网织红细胞计数和直接抗人球蛋白试验；生育和精子库相关问题的讨论等。

（三）一线治疗选择。

由于 CLL/SLL 仍是不可治愈的疾病，因此任何情况下首先推荐患者进入临床试验。

1. 无 del (17p) 患者的治疗推荐：

（1）<65 岁且无严重伴随疾病 [疾病累计评分 (cumulative illness rating scale, CIRS) ≤ 6] 的患者：

推荐：①伊布替尼，也可以考虑泽布替尼、奥布替尼；②氟达拉滨+环磷酰胺+利妥昔单抗（用于 IgHV 基因有突变且年龄小于 65 岁）、苯达莫司汀+利妥昔单抗（用于 IgHV 基因突变且 65 岁及以上）。

其他治疗选择还可以有：维奈克拉+奥妥珠单抗、氟达拉滨+利妥昔单抗、氟达拉滨+环磷酰胺；或者苯达莫司汀单药、氟达拉滨单药、苯丁酸氮芥±利妥昔单抗。

（2） ≥ 65 岁或 <65 岁伴有严重伴随疾病 (CIRS >6) 的患者：

推荐：①伊布替尼，也可以考虑泽布替尼、奥布替尼，维奈克拉+奥妥珠单抗；②苯丁酸氮芥+利妥昔单抗、苯达莫司汀+利妥昔单抗。

其他治疗选择还可以有：利妥昔单抗、奥妥珠单抗、苯达莫司汀单药、氟达拉滨单药、苯丁酸氮芥单药。

（3）衰弱患者（不能耐受嘌呤类似物）：①伊布替尼，

也可以考虑泽布替尼、奥布替尼；②苯丁酸氮芥+利妥昔单抗。

其他治疗选择还可以有：维奈克拉+利妥昔单抗/奥妥珠单抗、利妥昔单抗单药、奥妥珠单抗；或者苯丁酸氮芥单药。

2. 伴 del (17p) 患者：

推荐：伊布替尼，也可以考虑泽布替尼、奥布替尼，参加临床试验。

其他治疗选择还可以有：大剂量甲泼尼龙±利妥昔单抗/奥妥珠单抗。

（四）复发、难治患者的治疗选择。

推荐：①临床试验；②伊布替尼、泽布替尼、奥布替尼、维奈克拉+利妥昔单抗；③既往治疗缓解时间≥3年可以考虑重复原方案。

其他推荐：可以根据患者一般状况选择一线治疗中提及的任何方案，如：氟达拉滨+环磷酰胺+利妥昔单抗±伊布替尼（用于有 IgHV 基因突变且年龄小于 65 岁）、苯达莫司汀+利妥昔单抗±伊布替尼（用于有 IgHV 基因突变且 65 岁及以上）、大剂量甲泼尼龙+利妥昔单抗、奥妥珠单抗、来那度胺±利妥昔单抗、参加临床试验。

（五）造血干细胞移植。

不推荐自体造血干细胞移植。

异基因造血干细胞移植是 CLL 的治愈性手段，无移植禁忌的年轻患者，具备如下适应证者可以考虑异基因造血干细

胞移植：①二线及以上治疗包括一线 BTK 抑制剂或者 Bcl-2 抑制剂治疗失败患者；②Richter 综合征患者。

（六）组织学转化。

向弥漫大 B 细胞转化的 CLL 患者，应用 IgHV 基因测序鉴定细胞起源具有一致性的患者，预后差，中位生存期大多不超过 1 年，治疗建议参照侵袭性淋巴瘤的治疗方案，获得部分缓解以上疗效进行异基因造血干细胞移植根治。与 CLL 不同起源的弥漫大 B 细胞淋巴瘤参照弥漫大 B 细胞淋巴瘤治疗。霍奇金淋巴瘤转化的患者参照霍奇金淋巴瘤治疗。

（七）并发症防治。

1. 自身免疫性血细胞减少症：推荐激素治疗，可选择静脉注射丙种球蛋白作为一线治疗。难治复发患者可以采用利妥昔单抗、环孢素及脾脏切除等治疗。

2. 感染：感染的防治包括 CLL 化疗前后病毒、细菌、真菌感染的预防和治疗；乙型肝炎病毒携带者治疗中需要进行抗病毒预防；存在低丙种球蛋白血症患者进行人丙种球蛋白输注替代治疗。一旦发生积极病原体筛查，经验性抗感染治疗，后续根据培养阳性及药敏试验结果选择抗菌药物。

3. 肿瘤溶解综合征：对于肿瘤溶解综合征发生风险较高的患者，应密切监测相关血液指标（钾、尿酸、钙、磷及乳酸脱氢酶等），同时进行充足的水化碱化，应用别嘌醇或非布司他降低尿酸。尤其采用维奈克拉治疗的患者应进行肿瘤溶解综合征危险分级并予以相应的预防措施。一旦发生，

予以充足的水化碱化，应用别嘌醇、非布司他或拉布立酶降低尿酸，纠正电解质紊乱，必要时进行血液透析治疗。

（八）疗效标准。

疗效标准见表 5。

完全缓解（complete response, CR）：达到表 5 所有标准，无疾病相关症状。

不完全 CR（CR with incomplete blood count recovery, Cri）：除骨髓增生未恢复正常外，其他符合 CR 标准。

部分缓解（partial response, PR）：至少达到 2 个 A 组标准+1 个 B 组标准。

伴有淋巴细胞增多的 PR（PR with lymphocytosis, PRL）：B 细胞受体信号通路的小分子抑制剂治疗后出现淋巴结、脾脏缩小，符合 PR 标准，而伴有淋巴细胞暂时性升高。

疾病稳定（stable disease, SD）：疾病无进展同时不能达到 PR。

疾病进展（progressive disease, PD）：达到任何 1 个 A 组或 B 组标准。

复发：患者达到 CR 或 PR，≥6 个月后 PD。

难治：治疗失败（未获 CR 或 PR）或最后 1 次化疗后 < 6 个月 PD。

微小残留病（minimal residual disease, MRD）阴性：外周血或者骨髓残存白血病细胞 $< 10^{-4}$ 。

表 5 疗效标准

参数	CR	PR	PR-L	PD
A组：用于评价肿瘤负荷				
淋巴结肿大	无>1.5 cm	缩小 ≥ 50%	缩小 ≥ 50%	增大 ≥ 50%
肝大	无	缩小 ≥ 50%	缩小 ≥ 50%	增大 ≥ 50%
脾大	无	缩小 ≥ 50%	缩小 ≥ 50%	增大 ≥ 50%
骨髓	增生正常，淋巴细胞比例<30%，无B细胞性淋巴小结；骨髓增生低下则为CR伴骨髓造血不完全恢复	骨髓浸润较基线降低 ≥ 50%，或出现B细胞性淋巴小结	骨髓浸润较基线降低 ≥ 50%，或出现B细胞性淋巴小结	
外周血淋巴细胞	<4×10 ⁹ /L	较基线降低 ≥ 50%	淋巴细胞升高	较基线升高 ≥ 50%
B组：评价骨髓造血功能				
血小板（不使用生长因子）	>100×10 ⁹ /L	>100×10 ⁹ /L 或较基线升高 ≥ 50%	>100×10 ⁹ /L 或较基线升高 ≥ 50%	由于CLL本病下降 ≥ 50%
血红蛋白（无输血、不使用	>110 g/L	>110 g/L或较基线升高 ≥	>110 g/L或较基线升高 ≥	由于CLL本病下降>20 g/L

生长因子)		50%	50%	
外周血中性粒细胞 (不使用生长因子)	$>1.5 \times 10^9/L$	$>1.5 \times 10^9/L$ 或 较 基 线 升 高 $>50\%$	$>1.5 \times 10^9/L$ 或 较 基 线 升 高 $>50\%$	

附录：

**慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤
诊疗指南（2022 年版）
编写审定专家组**

（按姓氏笔画排序）

组长：黄晓军

成员：王婧、付海霞、许兰平、江倩、江浩、张晓辉、
杨申淼、张圆圆、贾晋松、黄晓军、路瑾