

• 综述 •

# 慢性淋巴细胞白血病转化-Richter 综合征治疗进展

张佼佼<sup>1</sup> 罗菁<sup>1</sup> 糜坚青<sup>1</sup>

**[摘要]** Richter 综合征是一种在慢性淋巴细胞白血病/小细胞淋巴瘤(chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, CLL/SLL)基础上发展的侵袭性淋巴瘤。目前大部分转化患者预后极差,特别是与 CLL/SLL 存在克隆相关的转化患者对传统化学免疫治疗疗效不理想。通过联合应用新型靶向药物以及细胞免疫治疗等手段,在一定程度上可以改善这部分患者的疗效;同时也为年龄适合的患者创造了获得移植的机会。本文我们主要阐述了 CLL/SLL 转化为 Richter 综合征的治疗进展。

**[关键词]** Richter 综合征;靶向药物;免疫治疗;移植;治疗进展

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2024.01.015

**[中图分类号]** R733.4 **[文献标志码]** A

## Progress of novel therapy in the treatment of chronic lymphocytic leukemia transforming Richter syndrome

ZHANG Jiaojiao LUO Jing MI Jianqing

(Shanghai Institute of Hematology, State Key Laboratory of Medical Genomics, National Research Center for Translational Medicine at Shanghai, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200025, China)

Corresponding author: MI Jianqing, E-mail: jianqingmi@shsmu.edu.cn

**Abstract** Richter syndrome refers to an aggressive lymphoma that develops based on chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL). The majority of transformed patients currently have an inferior prognosis, and in particular, conventional chemoimmunotherapy showed poor efficacy in clonal related patients. This group of patients may benefit from combinations of novel targeted agents and/or cellular immunotherapy. These new strategies also offer opportunities for patients who are age-appropriate for transplantation. In this review, we focus on current advances related to the therapeutic strategies available for this disease.

**Key words** Richter syndrome; targeted agents; immunotherapy; transplantation; therapeutic progress

Richter 综合征(Richter syndrome, RS)是一种罕见的疾病,发生于2%~10%的慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)患者中,每年的转化率为0.5%~1%,在美国每年发生500例左右<sup>[1]</sup>。RS是指CLL背景下发生的侵袭性淋巴瘤转化,90%~95%转化为弥漫大B细胞淋巴瘤(Richter transformation-diffuse large B-cell lymphoma, RT-DLBCL),其中有一小部分转化为霍奇金淋巴瘤。另外,少见的转化包括T细胞淋巴瘤、浆母细胞淋巴瘤和组织细胞/树突状肉瘤<sup>[1]</sup>。

CLL发展成为RS是典型的、组织学呈侵袭性发展的克隆演化过程,其发生机制十分复杂,研究表明其发生机制与基因损伤信号通路密切相关,其

中参与DNA损伤应答反应的分子如TP53、CDKN2A、NOTCH1和c-MYC等,可调控细胞凋亡、抗氧化、细胞周期和增殖<sup>[2]</sup>,从而导致CLL向侵袭性淋巴瘤转化。此外,还有IRF信号通路、MTORC1信号通路、染色质修饰、PI3K信号通路以及氧化磷酸化(OXPHOS)信号通路等参与<sup>[2]</sup>。除了多重信号通路参与外,肿瘤微环境中免疫检查点分子的表达、CD163阳性巨噬细胞等免疫细胞浸润以及外周血T细胞克隆多样性的改变对于RS的发生、发展也存在影响<sup>[2]</sup>。对于RS机制的探索能帮助我们更进一步了解疾病以及揭示相应潜在的治疗靶点。

目前在为RS患者制定治疗方案前,首先需要判断转化的疾病类型和疾病的克隆相关性。转化为经典霍奇金淋巴瘤的患者参照经典霍奇金淋巴瘤的方案治疗。转化为DLBCL的RS患者中,80%的DLBCL存在与CLL时期相同的IGHV-D-

<sup>1</sup>上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科,上海血液学研究所,国家医学基因重点实验室,国家转化医学研究中心(上海,200025)

通信作者:糜坚青, E-mail: jianqingmi@shsmu.edu.cn

J 重排,为 CLL 克隆相关的转化,预后较差;另外 20%为无 CLL 克隆相关的 DLBCL 患者,预后与治疗选择与初发 DLBCL 相似。综合既往化学免疫治疗疗效(表 1)可以看出,转化患者早期的化疗耐药性导致生存率较差,长期生存率不到 20%<sup>[3]</sup>。回顾性研究观察 R-EPOCH 方案的疗效<sup>[4]</sup>,总有效率为(ORR)为 39%,中位无进展生存期(PFS)为

3 个月,中位总生存期(OS)为 5.9 个月,主要不良反应为血液学毒性,该方案是目前推荐作为 RS 的一线治疗方案之一。然而单以免疫化疗无法克服 TP53 缺失等驱动转化所致的耐药性,同时伴有严重感染率及治疗相关的较高死亡率,亟需新型药物以及治疗策略以改善这种局面,如 BCL-2 抑制剂、BTK 抑制剂等新的小分子药物等。

表 1 既往 RS 患者化疗相关报道

研究方案	参考文献	研究类型	研究对象	研究人数/ RS 人数	RS-ORR /%	RS-CR /%	中位 PFS /月	中位 OS /月
HyperCVXD	Dabaja et al(2001)	II 期	RS	29/29	44	38	未获得	10
FACPGM	Tsimberidou et al(2002)	II 期	RS、PLL、非霍奇 金淋巴瘤	22/15	5	5	未获得	2.2
R-hyper-CVXD- R-MA	Tsimberidou et al(2003)	II 期	RS	30/30	41	38	未获得	10
OFAR1	Tsimberidou et al(2008)	I ~ II 期	FR-CLL、RS	50/20	50	20	未获得	6、59%
OFAR2	Tsimberidou et al(2013)	I ~ II 期	难治复发 CLL、RS	102/35	39	6.5	未获得	6.6
R-CHOP	Langerbeins et al(2014)	II 期	难治复发 CLL、RS	60/15	67	7	10	21
OCHOP	Eyre et al(2016)	II 期	RS	37/37	46	27	6.2	11.4
R-EPOCH	Rogers et al(2018)	回顾性	RS	46/46	39	未获得	3.5	5.9

HyperCVXD:环磷酰胺、长春新碱、柔红霉素脂质体(柔红霉素)和地塞米松;FACPGM:氟达拉滨、阿糖胞苷、环磷酰胺、顺铂和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子;R-hyper-CVXD-R-MA:环磷酰胺、长春新碱、柔红霉素脂质体、地塞米松联合利妥昔单抗与甲氨蝶呤、阿糖胞苷联合利妥昔单抗交替;OFAR1:奥沙利铂(25 mg/m<sup>2</sup>)、氟达拉滨、阿糖胞苷和利妥昔单抗;OFAR2:奥沙利铂(30 mg/m<sup>2</sup>)、氟达拉滨、阿糖胞苷和利妥昔单抗;R-CHOP:利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松;OCHOP:奥法木单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松;R-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;PLL:幼淋巴细胞白血病;FR-CLL:氟达拉滨耐药的慢性淋巴细胞白血病。

如今 CLL 的治疗已进入小分子靶向药物治疗的时代,共价 BTK 抑制剂(如伊布替尼)的出现极大程度改善了 CLL 患者的预后,2022 年 EHA 相关研究显示该类药物使 RS 转化率从原来的 17%降至 2%<sup>[5]</sup>。倘若这部分已应用共价 BTK 抑制剂的患者出现转化,则需要评估是否存在 BTK 耐药位点,如 BTK 半胱氨酸 C481 共价结合位点的突变抑或 BCR 信号通路下游的 PLC $\gamma$ 2 的突变等,为后续治疗策略的调整提供依据。与此同时,BCL-2 抑制剂、非共价 BTK 抑制剂以及嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cells,CAR-T)治疗等新策略的出现,使既往治疗中难以攻破的壁垒得以突破,为克隆相关 RT-DLBCL 的治疗提供了更多治疗选择,在一定程度上改善了这部分患者的预后。本文就 RT-CLBCL 治疗的最新进展进行详细阐述。

## 1 小分子药物治疗

目前在 RT-DLBCL 患者中应用最为广泛的小分子药物为共价 BTK 抑制剂、BCL-2 抑制剂等。然而对于既往接受过共价 BTK 抑制剂或者 BCL-2 抑制剂治疗后发生转化的患者而言,后续治疗很难再从先前的治疗方案中获益。同时目前新型靶向

药物的单药疗效尚不理想,相关的临床试验推荐多药靶向联合治疗以克服耐药,从而提高这部分转化患者的预后。

### 1.1 BCL-2 抑制剂相关治疗

维奈克拉(Venetoclax)为选择性抑制 BCL-2 的 BH3-拟态物,可模拟 BH3-only 蛋白(BH3 亚家族的促凋亡蛋白)的作用与 BCL-2 等促生存蛋白结合(如 MCL1、BCLxL 等),抑制 BCL-2 结合 BAX 的能力,从而达到促凋亡作用。对于存在 TP53 突变和染色体 17p 缺失的 CLL/小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)患者也有显著的疗效<sup>[6]</sup>,而 RT-DLBCL 通常存在 TP53 功能损害,因此维奈克拉成为 RS 可行的治疗策略之一<sup>[7]</sup>。

**1.1.1 BCL-2 抑制剂单药** 维奈克拉是目前已上市的 BCL-2 抑制剂,且应用范围较为广泛。其他 BCL-2 抑制剂如 BGB-11417 等药物尚处于 I ~ II 期临床研究阶段。M12-175(NCT01328626) I 期研究报道了维奈克拉治疗 RT-DLBCL 的单药疗效有限,ORR 为 43%,中位 PFS 仅 1 个月<sup>[8]</sup>。多项研究结果提示,BCL-2 抑制剂和其他药物的联合治疗 RS 转化患者可产生一定的疗效。

**1.1.2 BCL-2 抑制剂联合方案** Matthew 工作组

的研究报道了维奈克拉联合剂量调整的 R-EP-OCH(利妥昔单抗、依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺和阿霉素)方案(NCT03054896),在未接受过维奈克拉治疗的 RT-DLBCL 患者中疗效较为显著<sup>[9]</sup>,在 26 例患者中,ORR 为 62%,完全缓解(CR)率为 50%(13 例),其中 11 例达到了骨髓微小残留病灶转阴,中位 PFS 为 10.1 个月,中位 OS 为 19.6 个月。

Iannello 等<sup>[10]</sup>于 2021 年在 *Blood* 发表的研究报道在体外和体内试验中观察了维奈克拉与 PI3K 抑制剂(Duvelisib)在 RT-DLBCL 动物模型中联合应用的疗效。Duvelisib 作为 PI3K $\delta$  和 PI3K $\gamma$  双重抑制剂,以抑制 PI3K $\delta$  为主,能够抑制 B 细胞的生长和增殖,促进 B 细胞的凋亡。两药联合应用所产生的协同效应主要通过 PI3K 信号通路及凋亡通路的关键交叉因子 GSK3 $\beta$  介导。Duvelisib 可以通过抑制 PI3K 通路激活 GSK3 $\beta$  因子,使 c-Myc、Mcl-1 发生泛素化和降解,从而增加 RT-DLBCL 患者对维奈克拉的敏感性。该研究提供了 PI3K- $\delta/\gamma$ 、BCL-2 双靶点联合治疗 RT-DLBCL 的临床前证据<sup>[10]</sup>,目前 Duvelisib 联合维奈克拉治疗复发难治的 CLL/SLL/RS 的临床研究(NCT03534323)已在进行中。

MD Anderson Center 工作组于 2021 年在 *Blood* 报道了一项应用维奈克拉、奥妥珠单抗(Obinutuzumab)以及阿替利珠单抗(Atezolizumab,PD1-CPI)三药联合治疗 RT-DLBCL 的 II 期临床研究结果,通过 PET-CT 根据肿瘤的代谢评估疗效,入组的 7 例未经治疗的 RT 患者的 ORR 为 100%,其中 6 例达完全代谢反应,1 例达部分代谢反应。3 例达完全代谢反应患者后续进行了异基因造血干细胞移植(allogeneic stem cell transplantation,allo-HSCT)治疗。中位随访 14.8 个月,中位 PFS 为 13 个月,中位 OS 未达到。总体耐受好,仅 1 例出现免疫检查点抑制剂相关的免疫性胰腺炎和糖尿病<sup>[11]</sup>。

对于 RT-DLBCL 患者而言,以 BCL-2 抑制剂为基础的联合应用值得进一步探索。维奈克拉和免疫化疗、PI3K 抑制剂、免疫检查点抑制剂等新药联合可能存在一定的协同作用,以克服耐药,提高疗效。

### 1.2 非共价 BTK 抑制剂相关治疗

共价 BTK 抑制剂的出现极大程度上改善了 CLL 患者的预后,然而在 RS 阶段,共价 BTK 抑制剂单药疗效有限,且在 CLL 患者应用 BTK 抑制剂期间发生的转化会存在耐药情况。非共价 BTK 抑制剂包括 Pirtobrutinib(LOXO-305)、Vecabrutinib(synonyms,SNS-063)、ARQ-531(MK-1026)等均能克服野生型以及 C481 突变引起的耐药,目前相关研究显示在 RS 转化患者的治疗中体现了较好的单药疗效。BRUIN 研究报道<sup>[12]</sup>,在 9 例 RT-

DLBCL 患者中应用 Pirtobrutinib 单药治疗,这部分患者既往均使用过共价 BTK 抑制剂治疗,并且在转化后都接受过 CAR-T 细胞治疗或移植。结果显示 8 例患者疗效可评价,ORR 为 75%,最佳疗效为部分缓解(PR,6 例),其中 5 例患者仍持续应用。

### 1.3 其他类型小分子抑制剂

目前不断有其他新型的小分子药物用于 RS 患者的治疗,如核输出蛋白抑制剂(塞利尼索, Selinexor)、mTOR(mammalian target of rapamycin)抑制剂、泛素连接酶(Casitas B-lineage lymphoma proto-oncogene B,Cbl-B)抑制剂等。因为这部分新药单药治疗疗效均不显著,所以目前大多数 I 期临床试验尝试联合应用不同机制的小分子药物提高疗效<sup>[13]</sup>,并且需要进一步确认安全性问题,期待为 RS 的治疗带来新的契机。

## 2 免疫治疗

近年来,免疫靶向治疗包括 CAR-T 细胞治疗、双特异性抗体和抗体偶联药物(ADC)等为 RT-DLBCL 患者提供了新的治疗选择。

### 2.1 CAR-T 细胞治疗

CAR-T 细胞治疗是 21 世纪的突破性疗法,主要用于治疗包括淋巴瘤和白血病在内的不同恶性肿瘤<sup>[14-15]</sup>。对于 RT-DLBCL 的患者而言,由于初始的 CD19-CAR-T 细胞治疗相关临床试验中 RT-DLBCL 基本被排除在外,因此仅能获取较少的数据去验证其有效性。Hutch 等进行了一项 CD19-CAR-T 细胞治疗既往接受伊布替尼治疗的 CLL 患者的临床研究(JCAR014),纳入了 5 例 RS 患者,其中 2 例达 CR,1 例达 PR。2020 年 ASH 年会上,Benjamini 等<sup>[16]</sup>公布的 CD19-CAR-T 细胞治疗 RT-DLBCL 的研究中共纳入 8 例 RT-DLBCL 患者,既往均接受过免疫化疗、BTK 抑制剂和 BCL-2 抑制剂治疗,其中 71% 的患者获得 CR。Kittai 等<sup>[17]</sup>于 2020 年在 *Blood Advance* 上发表的研究报道了中位治疗线数为 4 线的 9 例 RT-DLBCL 患者应用 CD19-CAR-T 细胞治疗的疗效,其中 8 例患者可评估,ORR 为 100%,5 例达 CR,3 例达 PR,中位随访 6 个月后仍有 88% 的患者维持缓解状态。

然而 CAR-T 细胞治疗的疗效在 RT-DLBCL 患者中显示出一定的局限性。首先由于这部分患者普遍年龄偏大,T 细胞反应相对较差;同时疾病本身的肿瘤抗原持续刺激导致 T 细胞功能耗竭;并且由于能量代谢失衡,导致 T 细胞扩增受限,甚至无法满足 CAR-T 细胞制备的要求。以上各种因素均可能会导致 CAR-T 细胞治疗失败。就目前而言,我们依然需要长期随访和扩大样本量来进一步判断 CAR-T 细胞治疗 RT-DLBCL 的作用疗效及安全性。

## 2.2 双特异性抗体治疗

贝林妥欧单抗(Blinatumomab)是全球首个获批的双特异性 CD19 导向的 CD3 T 细胞衔接分子(BiTE),对 CD19 阳性的 B 细胞淋巴瘤具有一定的疗效。2021 年 ASH 会议上,Guieze 等<sup>[18]</sup>报道了在 18 例经 R-CHOP 治疗疗效不佳的 RT-DLBCL 患者中,应用贝林妥欧单抗治疗 8 周(第 1 周 9 μg/d,第 2 周 28 μg/d,之后 112 μg/d),疗效显示 ORR 为 44.4%,CR 率和 PR 率均为 22.2%。另有一项大剂量贝林妥欧单抗应用于 RT-DLBCL 患者的 II 期临床研究<sup>[19]</sup>,共纳入 9 例经治患者,其中 5 例为 del(17p)。应用贝林妥欧单抗诱导(第 1 周 9 mg/d,第 2 周 28 mg/d,第 3~6 周 112 mg/d)治疗,有应答的患者继续应用 4 周巩固治疗(112 mg/d),疗效显示 ORR 为 2/9(22%),其中 1 例获得超过 1 年的 CR。相关的初步结果证实了双抗在 RT-DLBCL 患者中的有效性及安全性。

同时,Alderuccio 等<sup>[20]</sup>发表的病例报道使用贝林妥欧单抗治疗 1 例难治性 RT-DLBCL,经过 3 个疗程的治疗达 CR 后成功桥接异体干细胞移植。

目前所报道的初步结果提示,双抗药物在 RT-DLBCL 患者中具有一定的治疗价值。然而在实际临床应用过程中,价格因素方面限制了其较长周期的应用,并且长期疗效仍需要相关的临床研究进一步验证,今后可能在发挥桥接的治疗作用方面具有一定的应用前景。

## 2.3 ADC 治疗

ADC 药物的优势在于可识别结合肿瘤相关抗原的有效性及无脱靶相关毒性,RT-DLBCL 相关的 ADC 药物包括靶向受体酪氨酸激酶样孤儿受体 1(receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1, ROR1)的 ADC 药物以及目前尚处于动物模型研究中的抗 CD37 ADC 药物等<sup>[21-22]</sup>。

ROR1 是一种跨膜受体酪氨酸激酶蛋白,在 RT-DLBCL 患者的组织细胞表面中高表达,且与疾病进展密切相关。意大利学者 Vaisitti 等<sup>[23]</sup>尝试在 RS 中应用以 ROR1 为靶标的 ADC 药物。试验以 RT-DLBCL 患者来源的肿瘤异种移植(RS-PDXs)模型,发现 ADC 药物与 ROR1 结合后快速细胞内化和甲基溴瑞他汀 E 的释放,诱导肿瘤细胞死亡,显著降低了 RS 定植组织的肿瘤负荷并延长生存,同时无明显不良反应,证实了药物高效低毒的作用。

2022 年 EHA 报道了靶向 ROR1 的 ADC 药物 MK-2140(Zilovertamab vedotin) I 期剂量递增和队列扩展 waveine-001 研究相关进展<sup>[24]</sup>,中位随访时间为 17.3 个月,结果显示对于有 RT-DLBCL 的非霍奇金淋巴瘤组(13 例),患者 ORR 为 38.5%(CR 3 例,PR 2 例)。对于既往应用过 CAR-T/CAR-NK 的患者,ORR 为 40.0%(CR 2 例,PR 2 例),初步显示了药物的安全性和有效性。

目前 ADC 药物单药或与传统化疗联合应用、或与靶向药物联合应用等新的方案在积极探索中,有望为 ADC 药物临床应用提供进一步的数据支持。

## 2.4 PD-1 抑制剂

克隆相关的 RT-DLBCL 患者的肿瘤细胞呈现 PD-1 高表达,有部分研究证明了 PD-1/PD-L1 单抗在该疾病中的应用疗效,特别是以免疫检查点抑制剂为基础的联合应用展现了较好的疗效。如在动物模型中的相关研究显示,与伊布替尼的联合应用可产生在抑制 PD-1 及 PD-L1 通路上协同抗肿瘤作用。相关研究给予 RT-DLBCL 患者纳武利尤单抗(Nivolumab)联合伊布替尼治疗,疗效显示 ORR 为 43%~65%,中位 OS 为 10.3~13.8 个月<sup>[3]</sup>。

## 3 造血干细胞移植

目前治疗 RS 的药物疗效持久性不理想,因此对诱导化疗敏感的 RS 患者而言,缓解后移植巩固可以提高生存获益。但遗憾的是由于大部分 RS 患者年龄偏大、体质虚弱,并且合适的供者有限。通常只有 10%~15%的 RS 患者可以接受干细胞移植,接受移植比未接受移植的患者相对拥有更长的中位生存期。

现阶段关于 RT-DLBCL 患者的移植治疗研究较少,且大部分为小样本量及单中心样本(表 2)。既往评估关于 allo-HSCT 治疗转化患者的 4 项研究的荟萃分析报告显示 ORR 为 79%,CR 率为 33%,OS 率为 49%,PFS 率为 30%,复发率为 28%,非复发死亡率为 24%<sup>[25]</sup>。2021 年 *Blood Advances* 上发表了样本量较大的回顾性研究<sup>[26]</sup>,共纳入比较 2007 年 1 月—2017 年 12 月在国际骨髓移植研究中心(CIBMTR)登记的 53 例接受自体造血干细胞移植(autoalogous hematopoietic stem cell transplantation, auto-HSCT)及 118 例接受 allo-HSCT 的 RT-DLBCL 患者。接受 allo-HSCT 的患者存在更高的 17p 缺失比例(33% vs 7%),且既往接受过新的靶向药物治疗的比例亦更高(39% vs 10%)。结果显示接受 auto-HSCT 的患者(中位年龄为 65 岁)CR 率为 66%,3 年 PFS 率为 48%,3 年 OS 率为 57%;接受 allo-HSCT 的患者(中位年龄为 61 岁)CR 率为 34%,3 年 PFS 率为 43%,3 年 OS 率为 52%。提示在新药时代相当一部分 RT-DLBCL 患者通过 auto-HSCT 或 allo-HSCT 获得了长期的缓解。

值得注意的是,该研究中移植前获得深度缓解 CR 疗效并经 allo-HSCT 治疗的患者可获得更好的生存,3 年 PFS 率及 OS 率分别达 66%及 77%,PR 和耐药患者的 3 年 PFS 率及 OS 率分别为 43%/57%和 5%/15%。而移植前的细胞遗传学高危因素(*TP53* 异常)和接受新药治疗未影响疗效结果,可见通过有效的诱导治疗获得 CR 后行 allo-HSCT 是改善 RS 患者生存预后行之有效的手段。

表 2 既往 RS 患者经移植治疗的相关报道

参考文献	研究类型	患者例数	移植类型	ORR /%	PFS	OS	非复发死亡率	复发率	粒细胞缺乏持续时间 ( $\leq 0.5 \times 10^9 / L$ )/d	血小板减少持续时间 ( $\leq 0.5 \times 10^9 / L$ )/d	急性移植植物抗宿主病	慢性移植植物抗宿主病
Cwynarski et al, 2012	回顾性分析 (n=59)	auto-HSCT: 34	auto-HSCT vs allo-HSCT	82	3年 PFS: 45%	预估3年 OS: 59%	3年: 12%	3年: 43%	12 (7~52)	18 (11~95)	未获得	未获得
		allo-HSCT: 25		60	3年 PFS: 27%	预估3年 OS: 36%	3年: 26%	3年: 47%	13.5(8~39)	15(10~60)	2~4级: 7个月 28%	未获得
Herrera et al, 2021	回顾性分析 (n=171)	auto-HSCT: 53	auto-HSCT vs allo-HSCT	64	3年 PFS: 48%	3年 OS: 57%	1年: 10%	1年: 29%	100 d 恢复率: 98%	100 d 恢复率: 96%	未获得	未获得
		allo-HSCT: 118		77	3年 PFS: 43%	3年 OS: 52%	1年: 23%	1年: 23%	100 d 恢复率: 96%	100 d 恢复率: 93%	$\geq 3$ 级: 6个月 13%	2年: 41%
Kim et al, 2021	回顾性分析 (n=28)	28	allo-HSCT	93	4年 PFS: 39%	4年 OS: 53%	4年: 29%	4年: 32%	未获得	未获得	2~4级: 6个月 36%	2年: 52%
Lahoud et al, 2021	回顾性分析 (n=23)	23	allo-HSCT	83	5年 PFS: 40%	5年 OS: 58%	1年: 12%	35%	未获得	未获得	22%	35%

美国血液与骨髓移植学会 (American Society of Transplantation and Cellular Therapies, ASBMT) 推荐 allo-HSCT 作为 RT-DLBCL 患者的一线巩固治疗 (特别对于克隆相关)。德国 CLL 研究组近期报道显示, 接受 allo-HSCT 的 RS 患者 (3 例) 的中位 OS 为 17.9 个月<sup>[27]</sup>。倘若患者年龄合适且有符合要求的供者, 并能够通过诱导化疗获得深度缓解, 那么 allo-HSCT 是获得持久缓解的最佳选择。

对于 CLL 患者而言, allo-HSCT 的疗效主要在于其移植抗白血病效应, 因此在选择预处理方案时不考虑 T 细胞清除, 推荐以减低剂量方案作为预处理方案<sup>[28]</sup>。CIBMTR 报道了不同减低剂量方案对淋巴瘤移植患者的影响<sup>[28]</sup>, 应用以全身放射治疗 (total body irradiation, TBI) 200 cGy 联合氟达拉滨和环磷酰胺为基础的预处理方案的患者, 显示相对预后最好。

然而关于是否应用 TBI, 争议点在于 CLL 患者区别于其他淋巴瘤, TBI 所引起的死亡率的风险远远超过其抗肿瘤中发挥的作用<sup>[29]</sup>。因此对 RS 患者而言, 在 TBI 中可能存在获益受限。对于有机会进行 allo-HSCT 的患者, 需要评估患者的体能、耐受性等综合状态, 从而选择最合适的预处理方案, 以协助移植的顺利进行, 使患者从移植治疗中最大程度获益。

总而言之, 我们在制定 RT-DLBCL 患者治疗

策略前, 判断是否 CLL 克隆相关尤为关键。非克隆相关的转化患者可按初发的弥漫大 B 细胞淋巴瘤的治疗方案进行, 通常会获得较好的疗效。然而对于 CLL 克隆相关的患者而言, 需要应用完全不同的治疗理念。这部分患者若应用常规的免疫化疗或进展前应用过的小分子药物, 通常无效并且体能状态进一步消耗。应尽早尝试联合应用新型小分子靶向药物以及细胞免疫靶向治疗, 有助于提高疗效; 同时也为年龄适合有供者条件的患者在后续进行异体干细胞移植的治疗创造可能, 从而最终改善 RT-DLBCL 患者的长期预后和生存。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**参考文献**

[1] Smyth E, Eyre TA, Cheah CY. Emerging Therapies for the Management of Richter Transformation[J]. J Clin Oncol, 2022, 41(2): 395-409.

[2] Parry EM, ten Hacken E, Wu CJ. Richter syndrome: Novel insights into the biology of transformation[J]. Blood, 2023, 142(1): 11-22.

[3] Thompson PA, Siddiqi T. Treatment of Richter's syndrome[J]. Hematology, 2022, 2022(1): 329-336.

[4] Rogers KA, Huang Y, Ruppert AS, et al. A single-institution retrospective cohort study of first-line R-EP-OCH chemoimmunotherapy for Richter syndrome demonstrating complex chronic lymphocytic leukaemia karyotype as an adverse prognostic factor[J]. Br J Haematol, 2018, 180(2): 259-266.

- [5] Rayan Ramadan, Alaa Alzak, Heather Leitch, et al. Ibrutinib reduces the risk of Richter's transformation in previously treated CLL patients; a population-based study in British Columbia [C]. *European Hematology Association*, 2022, 06/10/22, PB1881.
- [6] 沈晖, 朱华渊, 李建勇. BCL-2 抑制剂在慢性淋巴细胞白血病中的研究进展 [J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35 (1): 77-81.
- [7] Mouhssine S, Gaidano G. Richter Syndrome: From Molecular Pathogenesis to Druggable Targets [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(19): 4644.
- [8] Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, et al. Phase I First-in-Human Study of Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(8): 826-833.
- [9] Davids MS, Rogers KA, Tyekuceva S, et al. Venetoclax plus dose-adjusted R-EPOCH for Richter syndrome [J]. *Blood*, 2022, 139(5): 686-689.
- [10] Iannello A, Vitale N, Coma S, et al. Synergistic efficacy of the dual PI3K- $\delta/\gamma$  inhibitor duvelisib with the Bcl-2 inhibitor venetoclax in Richter syndrome PDX models [J]. *Blood*, 2021, 137(24): 3378-3389.
- [11] Jain N, Ferrajoli A, Thompson PA, et al. Venetoclax, Obinutuzumab and Atezolizumab (PD-L1 Checkpoint Inhibitor) for Treatment for Patients with Richter Transformation [J]. *Blood*, 2021, 138(Supplement 1): 1550-1550.
- [12] Mato AR, Shah NN, Jurczak W, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study [J]. *Lancet*, 2021, 397 (10277): 892-901.
- [13] Mato AR, Schuster SJ, Foss FM, et al. A Once Daily, Oral, Triple Combination of BTK Inhibitor, mTOR Inhibitor and IMiD for Treatment of Relapsed/Refractory Richter's Transformation and De Novo Diffuse Large B-Cell Lymphoma [J]. *Blood*, 2020, 136 (Supplement 1): 21-22.
- [14] 付方方, 陈欣, 邢璐宇. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗心肌病理性纤维化研究进展 [J]. *临床心血管病杂志*, 2023, 39(9): 734-737.
- [15] 茆诗源, 马瑞聪, 聂山林, 等. CART 细胞治疗患者住院期间心血管不良事件发生的危险因素分析 [J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(12): 1106-1111.
- [16] Benjamini O, Shimoni A, Besser M, et al. Safety and Efficacy of CD19-CAR T Cells in Richter's Transformation after Targeted Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia [J]. *Blood*, 2020, 136(Supplement 1): 40-40.
- [17] Kittai AS, Bond DA, William B, et al. Clinical activity of axicabtagene ciloleucel in adult patients with Richter syndrome [J]. *Blood Adv*, 2020, 4 (19): 4648-4652.
- [18] Guieze R, Ysebaert L, Roos-Weil D, et al. Blinatumomab for Patients with Richter's Syndrome: A Multicenter Phase 2 Trial from the Filo Group [J]. *Blood*, 2021, 138(Supplement 1): 3570-3570.
- [19] Thompson PA, Jiang X, Banerjee P, et al. A phase two study of high dose blinatumomab in Richter's syndrome [J]. *Leukemia*, 2022, 36(9): 2228-2232.
- [20] Alderuccio JP, Mackrides N, Chapman JR, et al. Rapid complete response to blinatumomab as a successful bridge to allogeneic stem cell transplantation in a case of refractory Richter syndrome [J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(1): 230-233.
- [21] Vaisitti T, Braggio E, Allan JN, et al. Novel Richter Syndrome Xenograft Models to Study Genetic Architecture, Biology, and Therapy Responses [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(13): 3413-3420.
- [22] Vaisitti T, Vitale N, Micillo M, et al. Anti-CD37  $\alpha$ -amanitin-conjugated antibodies as potential therapeutic weapons for Richter syndrome [J]. *Blood*, 2022, 140(13): 1565-1569.
- [23] Vaisitti T, Arruga F, Vitale N, et al. ROR1 targeting with the antibody-drug conjugate VLS-101 is effective in Richter syndrome patient-derived xenograft mouse models [J]. *Blood*, 2021, 137(24): 3365-3377.
- [24] Michael Wang, Matthew Mei, Paul M Barr, et al. Zilovetamab vedotin (MK-2140) for the treatment of non-hodgkin lymphoma: the phase 1 dose escalation and cohort expansion waveline-001 study of an anti-ROR1 antibody drug conjugate [C]. *European Hematology Association*, 2022, 06/10/22, PB1231.
- [25] Aulakh S, Reljic T, Yassine F, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation is an effective treatment for patients with Richter syndrome: A systematic review and meta-analysis [J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2021, 14(1): 33-40.
- [26] 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.
- [27] Al-Sawaf O, Robrecht S, Bahlo J, et al. Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia (CLL)-a pooled analysis of German CLL Study Group (GCLLSG) front line treatment trials [J]. *Leukemia*, 2021, 35(1): 169-176.
- [28] Ghosh N, Ahmed S, Ahn KW, et al. Association of Reduced-Intensity Conditioning Regimens With Overall Survival Among Patients With Non-Hodgkin Lymphoma Undergoing Allogeneic Transplant [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(7): 1011-1018.
- [29] Lahoud OB, Devlin SM, Maloy MA, et al. Reduced-intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia and Richter's transformation [J]. *Blood Adv*, 2021, 5(14): 2879-2889.

(收稿日期: 2023-01-19 修回日期: 2023-11-13)