

传统免疫化疗时代118例TP53基因异常慢性淋巴细胞白血病患者生存分析

李晓彤 朱华渊 王莉 夏奕 梁金花 吴佳竹 吴微 曹蕾 范磊 徐卫 李建勇
南京医科大学第一附属医院、江苏省人民医院血液科 210029
通信作者:李建勇, Email: lijianyonglm@126.com

【摘要】 目的 分析传统免疫化疗(CIT)时代, TP53基因异常[TP53缺失和(或)突变]慢性淋巴细胞白血病(CLL)患者一线CIT疗效及生存情况。方法 收集2003年1月至2017年8月在江苏省人民医院血液科诊断的118例TP53异常CLL患者基线资料[性别、年龄、分期、B症状(发热、盗汗、体重减低)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、免疫球蛋白重链可变区(IGHV)突变状态、染色体核型、一线CIT]进行生存分析,分析101例接受一线CIT患者的疗效。结果 118例CLL患者均通过电话、门诊及住院等方式随访至2018年3月10日,中位无进展生存(PFS)时间为12(95% CI 10.148~13.852)个月,中位总生存(OS)时间为53(95% CI 41.822~64.178)个月。分析患者基线资料对患者生存影响, β_2 -MG < 3.5 mg/L患者具有较长的PFS时间($P=0.027$),女性患者以及Binet A期患者具有更长OS时间($P=0.011$)。118例患者中,有17例(14.4%)自诊断至死亡/随访终点未接受任何抗肿瘤治疗,101例接受了一线及以上CIT(85.6%),中位至首次治疗时间(TTFT)仅为1(0~62)个月,Binet A期较Binet B/C期患者具有更长TTFT($P<0.001$)。进一步分析101例患者初治方案,按治疗方案分为四组,分别是温和治疗组(主要为单用苯丁酸氮芥或单用利妥昔单抗治疗)30例(29.7%),含氟达拉滨化疗组32例(31.7%),含大剂量激素化疗组23例(22.8%),其他化疗组16例(15.8%)。含大剂量激素化疗方案可获得较长PFS时间($P<0.001$),四组间OS差异无统计学意义。结论 TP53基因异常的CLL患者对免疫化疗反应差,临床进展迅速,一线使用含大剂量激素方案化疗可以延长PFS时间,为患者后续加入复发难治新药临床试验创造机会。

【关键词】 白血病,淋巴细胞,慢性; TP53基因异常; 免疫化疗; 复杂核型

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.05.006

Survival analysis of 118 chronic lymphocytic leukemia patients with abnormal TP53 gene in the era of traditional immunochemotherapy

Li Xiaotong, Zhu Huayuan, Wang Li, Xia Yi, Liang Jinhua, Wu Jiazhu, Wu Wei, Cao Lei, Fan Lei, Xu Wei, Li Jianyong

Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital. Collaborative Innovation Center for Cancer Personalized Medicine, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Li Jianyong, Email: lijianyonglm@126.com

【Abstract】 Objective To analyze the survival and first-line immune-chemotherapy (CIT) of chronic lymphocytic leukemia (CLL) with abnormal TP53 gene in the era of traditional CIT. **Methods** The clinical data of 118 CLL patients diagnosed from January 2003 to August 2017 were collected. Survival was analyzed according to indicators including sex, age, Binet risk stratification, B symptoms, β_2 -microglobulin (β_2 -MG), immunoglobulin heavy chain variable region gene (IGHV) mutation status, chromosome karyotype and TP53 gene deletion/mutation. The efficacy of first-line CIT of 101 CLL patients was further analyzed. **Results** Among 118 patients, median progression-free survival (PFS) was 12 (95% CI 10.148–13.852) months and median overall survival (OS) was 53 (95% CI 41.822–64.178) months, only 30.5% patients survived over 5 years. Low β_2 -MG < 3.5 mg/L indicated longer PFS ($P=0.027$), female and Binet A patients had longer OS ($P=0.011$ and 0.013, respectively). Of 118 patients, 17 (14.4%) didn't receive any therapy until follow-up time or the dead time. Among the 101 patients who received ≥ 1 CIT, median time to first treatment (TTFT) was 1 (0–62) months, patients in Binet A had longer TTFT ($P<0.001$) compared to the patients in Binet B/C. According to statistical needs, we divided those first-line CIT into four groups: there were 30 cases (29.7%) in mild chemotherapy group (mainly

treated with nitrogen mustard phenylbutyrate or rituximab alone), 32 cases (31.7%) in the fludarabine-containing group, 23 cases (22.8%) in high-dose methyprednisolone (HDMP) containing group and 16 cases (15.8%) in the other chemotherapy group. The first regimen contained HDMP can bring longer PFS ($P < 0.001$), however the OS between four groups had no statistical differences. **Conclusion** CLL patients with abnormal TP53 gene had poor response to immunotherapy, rapid clinical progressing, first-line immunotherapy containing HDMP can prolong PFS and will create an opportunity for patients to participate in clinical trials of novel drugs.

【Key words】 Leukemia, lymphocytic, chronic; Abnormal TP53 gene; Immunotherapy; Complex karyotype

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.05.006

慢性淋巴细胞白血病(CLL)是一种成熟B细胞淋巴增殖性血液肿瘤,临床异质性极大,CLL细胞生物学特征提示了迥然不同的临床进程及预后。伴有肿瘤抑制基因TP53异常[缺失和(或)突变]的CLL患者临床进展迅速、对传统免疫化疗(CIT)反应差、预后不佳。随着新型靶向药物的涌现,TP53异常CLL患者预后有望改善。然而在我国,新型靶向药物尚未能大规模应用于初治TP53异常CLL患者,因而我们希望能从既往CIT中探索出相对有效的方案,延长患者无进展生存(PFS)时间,为其后续加入更多新药临床试验创造机会。

病例与方法

1. 病例:回顾性分析2003年1月至2017年8月于我中心确诊的118例TP53异常CLL患者临床资料,男77例(65.3%),女41例(34.7%),中位确诊年龄60(20~93)岁,根据Rai和Binet进行临床分期。全部患者均进行骨髓细胞形态学检测、多参数流式细胞术免疫分型、荧光原位杂交(FISH)检测del(17p)/TP53缺失,采用Sanger法或二代测序(NGS)检测TP53基因突变状态104例,采用PCR法检测免疫球蛋白重链可变区基因(IGHV)突变状态112例,进行染色体(CpG刺激)核型分析114例,有明确的初诊状态 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)数据101例。CLL诊断标准参考《中国慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的诊断与治疗指南》^[1],CLL-国际预后指数(CLL-IPI)评分参照2016版CLL-IPI^[2]。

2. 治疗指征及一线免疫化疗方案:101例患者达到治疗指征并接受一线及以上免疫化疗,治疗指征参考《中国慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的诊断与治疗指南(2015年版)》^[1]。由于本研究资料初治方案是否应用利妥昔单抗两组分析,PFS及OS差异均无统计学意义(P 值分别为0.163和0.129),故根据统计分析需要,将接受一线及以上免疫化疗患者按初治方案分为4组:温和化疗组(苯丁

酸氮芥或单用利妥昔单抗)、含氟达拉滨化疗组[包括FC(氟达拉滨+环磷酰胺)、FCR(氟达拉滨+环磷酰胺+利妥昔单抗)、FMD(氟达拉滨+米托蒽醌+地塞米松)等]、含大剂量激素化疗组[主要有利妥昔单抗联合大剂量甲泼尼龙、改良Hyper-CVAD(环磷酰胺+长春新碱+多柔比星+地塞米松)]、其他化疗组[包括苯达莫司汀、CHOP方案(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)、CPT方案(环磷酰胺+泼尼松+沙利度胺)等]。疗效评估参照文献[1]标准,治疗反应包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。

3. 随访:所有病例通过门诊、住院及电话随访,随访时间截至2018年3月10日。至首次治疗时间(TTFT)定义为自诊断时间起至接受首次治疗第1天的时间,未治患者PFS时间定义为自疾病诊断时间至随访终点/死亡时间,接受一线及以上治疗患者PFS则为自初治方案治疗第1天起至明确疾病进展或死亡时间,总生存(OS)时间定义为自确诊时间起至随访终点或任何原因死亡的时间。

4. 统计学处理:应用SPSS 21.0软件进行统计学分析,TTFT、PFS、OS用Kaplan-Meier进行生存分析,X-tile软件用于确定临界值,预后相关多因素分析采用Cox回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 病例特征:118例患者中,男77例(65.3%),女41例(34.7%),81例(68.6%)初诊年龄 < 65 岁。27例(22.9%)初诊时处于Binet A期,91例(77.1%)初诊时已进入Binet B/C期。初诊时68例(66.7%) β_2 -MG ≥ 3.5 mg/L,34例(33.3%) β_2 -MG < 3.5 mg/L。其中有TP53基因缺失(伴或不伴TP53突变)97例(82.2%),仅有TP53基因突变21例(17.8%)。48例(42.1%)伴有复杂核型,66例(57.9%)不伴有复杂核型。50例(44.6%)有IGHV突变,62例无突变

(55.4%)。17例自诊断至死亡/随访终点均未接受相关治疗(14.4%),101例接受了一线及以上免疫化疗,治疗分组为温和治疗组30例(29.7%),含氟达拉滨化疗组32例(31.7%),含大剂量激素化疗组23例(22.8%),其他化疗组16例(15.8%)。

2. 生存分析:随访至2018年3月10日,118例患者中位PFS时间为12(95%CI 10.148~13.852)个月,中位OS时间为53(95%CI 41.822~64.178)个月。根据性别、年龄、分期、B症状(发热、盗汗、体重减低)、TP53状态、复杂核型、IGHV突变状态、β₂-MG对患者进行分组,PFS和OS的单因素分析见表1。Binet A期、无复杂核型、β₂-MG < 3.5 mg/L患者具有较长的PFS时间,女性患者及年龄 < 65岁患者具有较长的OS时间,将单因素分析 $P < 0.1$ 的因素纳入多因素Cox回归分析,仅有β₂-MG ≥ 3.5 mg/L是PFS的独立影响因素($HR = 1.761, 95\% CI 1.067 \sim 2.905, P = 0.027$),仅有女性($HR = 0.506, 95\% CI 0.30 \sim 0.853, P = 0.011$)和Binet B/C期($HR = 2.004, 95\% CI 1.103 \sim 3.639, P = 0.022$)是OS的独立影响因素。

3. TP53基因缺失/突变分布:118例患者中21例(17.8%)仅有TP53突变,97例(82.2%)有TP53基

因缺失(伴或不伴TP53突变)。仅有TP53突变的患者中,IGHV突变率为57.9%(11/19),CLL-IPI评分7~10分(极高危)的患者占75.0%(9/12),中位PFS与OS时间分别为15(95%CI 9.019~20.981)个月与67(95%CI 50.981~83.019)个月;而有TP53缺失患者中,IGHV突变率为41.9%(54/93),CLL-IPI评分极高危的患者占85.0%(68/80),中位PFS与OS时间分别为11(95%CI 8.959~13.041)个月与49(95%CI 42.125~55.875)个月。两组PFS与OS差异均无统计学意义(P 值分别为0.091、0.275)。

97例TP53缺失患者中,同时伴有TP53突变54例(55.7%),无TP53突变29例(29.9%),突变状态未知14例(14.3%)。利用X-tile软件确定TP53缺失比例临界值,结果显示TP53缺失比例 > 70%的患者具有较短的PFS时间[9(95%CI 6.219~11.781)个月对12(95%CI 9.594~14.406)个月, $P = 0.008$],TP53缺失比例 ≥ 30%的患者OS时间较短[42(95%CI 25.805~58.195)个月对63(95%CI 51.813~74.187)个月, $P = 0.047$]。

4. 一线免疫化疗方案分析:101例接受一线及以上免疫化疗患者中位TTFT极短,为1(0~62)个月。101例患者中位PFS时间为10(95%CI 7.374~

表1 影响TP53异常慢性淋巴细胞白血病患者生存单因素分析

影响因素	例数	无进展生存		总生存	
		中位时间(月)	P 值	中位时间(月)	P 值
性别			0.645		0.014
男	77	11(95%CI 9.016~12.984)		48(95%CI 31.851~64.149)	
女	41	12(95%CI 7.952~16.048)		63(95%CI 41.155~84.885)	
年龄			0.378		0.013
<65岁	81	12(95%CI 9.932~14.068)		61(95%CI 49.757~72.243)	
≥65岁	37	12(95%CI 9.141~14.859)		27(95%CI 1.796~52.204)	
Binet分期			0.001		0.052
A期	28	15(95%CI 7.569~22.431)		68(95%CI 58.571~77.429)	
B/C期	90	11(95%CI 9.012~12.988)		50(95%CI 41.123~58.877)	
B症状			0.179		0.721
有	48	11(95%CI 8.463~13.537)		50(95%CI 34.608~65.392)	
无	70	12(95%CI 9.308~14.692)		56(95%CI 41.092~70.908)	
TP53状态			0.091		0.381
缺失伴或不伴突变	97	11(95%CI 8.959~13.041)		49(95%CI 42.125~55.875)	
仅突变	21	15(95%CI 9.019~20.981)		67(95%CI 50.981~83.019)	
复杂核型			0.015		0.212
有	48	9(95%CI 6.090~11.910)		42(95%CI 30.742~53.258)	
无	66	13(95%CI 10.054~15.946)		64(95%CI 54.412~73.588)	
IGHV突变			0.257		0.598
有	63	11(95%CI 8.702~13.298)		53(95%CI 44.694~61.306)	
无	49	12(95%CI 10.044~13.956)		51(95%CI 28.164~73.836)	
β ₂ 微球蛋白			0.002		0.908
<3.5 mg/L	34	16(95%CI 9.938~22.062)		63(95%CI 43.029~82.971)	
≥3.5 mg/L	68	9(95%CI 6.307~11.693)		53(95%CI 38.646~67.354)	

注:B症状:发热、盗汗、体重减低;IGHV:免疫球蛋白重链可变区基因

12.626)个月,中位OS时间为56(95%CI 46.048~65.952)个月。温和化疗组、含氟达拉滨化疗组、含大剂量激素化疗组以及其他化疗组疗效比较见表2:30例接受温和治疗组患者总有效率(ORR)仅为13.3%,缓解疗效均为PR,中位PFS时间为7(95%CI 4.992~9.008)个月,中位OS时间为51(95%CI 36.785~65.215)个月。32例接受含氟达拉滨化疗组患者ORR可达75.0%,2例达CR(6.3%),中位PFS时间为13(95%CI 6.070~19.930)个月,3年PFS率为0,中位OS时间为64(95%CI 50.870~77.130)个月。23例患者初治方案含大剂量激素,16例患者得到缓解(ORR为73.9%),2例达CR(13.0%),中位PFS时间可达22(95%CI 18.664~25.336)个月,但3年PFS率仍为0,中位OS时间为63(95%CI 33.162~92.838)个月。其他化疗组中16例患者ORR仅为31.3%,仅有1例初治方案为单用苯达莫司汀患者达CR,中位PFS时间为7(95%CI 3.080~10.920)个月,中位OS时间为53(95%CI 24.930~81.070)个月。各组治疗方案间中位OS未见明显差异,但四组间PFS差异有统计学意义($P < 0.001$)(以温和化疗组为参照,各组P值分别为 < 0.001 、 < 0.001 、 0.075)(图1)。

按照初治方案是否含有大剂量激素分为两组,不含大剂量激素组中位PFS时间为8(95%CI 6.37~9.73)个月,含大剂量激素组中位PFS时间为22(95%CI 18.664~25.336)个月,初治含大剂量激素方案患者PFS时间明显延长($P < 0.001$)(图2)。

进一步探究大剂量激素方案能否克服IGHV无突变、复杂核型带来的不良预后。57例IGHV无突变患者中,接受含大剂量激素化疗方案患者仍能获得较长PFS($P = 0.001$)。44例携带有复杂核型患者中,含大剂量激素化疗方案同样可以延长PFS($P = 0.028$)(图3)。

讨 论

TP53突变CLL患者常处于疾病晚期,易对化疗

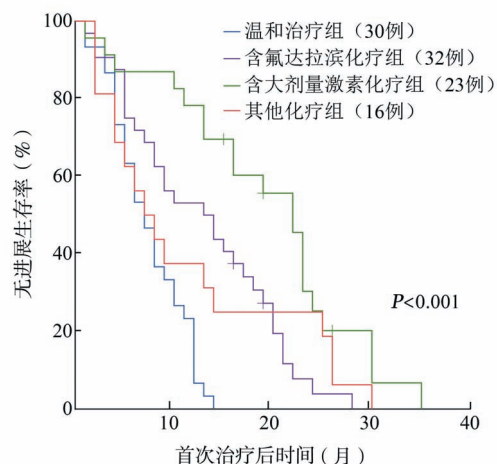


图1 101例TP53异常慢性淋巴细胞白血病患者一线免疫化疗方案无进展生存比较

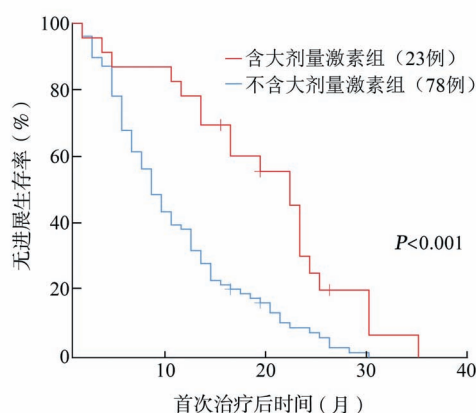


图2 TP53异常慢性淋巴细胞白血病患者一线免疫化疗方案含与不含大剂量激素无进展生存比较

耐药,临床预后较差^[3-4]。Döhner等^[5]将FISH检测TP53缺失引入临床检测,TP53缺失或突变作为CLL重要不良预后因素之一。本研究同样提示,伴有TP53基因异常的患者在初诊时大多已进入疾病晚期。81%存在17p缺失的患者同时伴有TP53等位基因突变,仅有TP53突变与伴有TP53缺失的患者预后同样较差^[6]。本研究118例患者中,TP53基因缺失同时伴突变的仅占45.8%,较文献报道低,主要由于我中心早年不常规检测TP53基因突变且既

表2 101例接受一线免疫化疗方案TP53异常慢性淋巴细胞白血病患者初治方案疗效与生存比较

组别	例数	总有效率 [例(%)]	完全缓解 [例(%)]	中位PFS时间 (月)	中位OS时间 (月)
温和治疗组	30	4(13.3)	0(0.0)	7(95%CI 4.992~9.008)	51(95%CI 36.785~65.215)
含氟达拉滨化疗组	32	24(75.0)	2(6.3)	13(95%CI 6.070~19.930)	64(95%CI 50.870~77.130)
含大剂量激素化疗组	23	17(73.9)	3(13.0)	22(95%CI 18.664~25.336)	63(95%CI 33.162~92.838)
其他化疗组	16	5(31.3)	1(6.3)	7(95%CI 3.080~10.920)	53(95%CI 24.930~81.070)

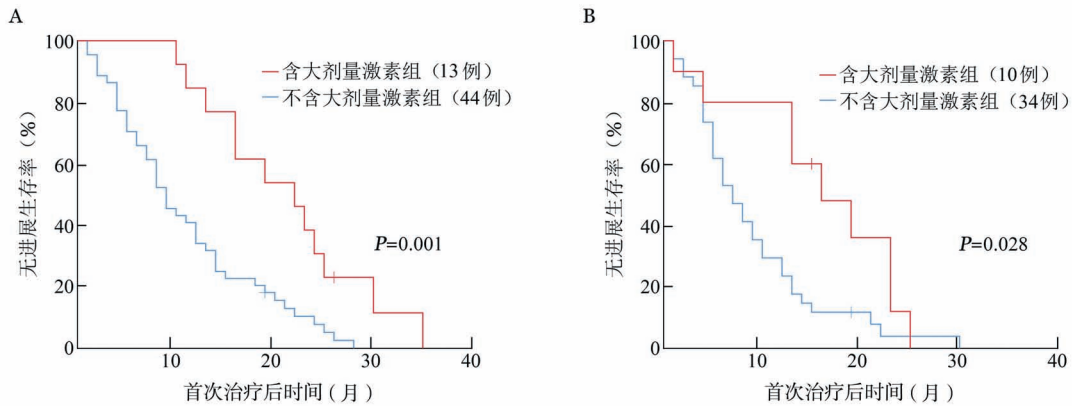


图3 TP53基因异常慢性淋巴细胞白血病患者中伴IGHV无突变(A)与伴复杂核型(B)分层下一线免疫化疗方案含与不含大剂量激素无进展生存比较

往Sanger测序敏感度较低,随着二代测序技术的推广,TP53基因突变检出率将会进一步提高。TP53基因缺失比例预后意义向来存在争议,来自M.D. Anderson癌症中心2009年的数据提示,FISH检测17p-比例低于25%的患者能获得较长的中位生存时间^[7]。CLL4临床试验则提示,17p-比例5%~20%的患者对于FC化疗反应率及OS均与无17p-患者相似^[8]。然而在接受含氟达拉滨化疗患者中,仅有TP53基因突变较携带有TP53基因缺失的患者生存同样较差^[9]。2016年国际CLL-IPI工作组^[2]亦将TP53基因缺失/突变同样作为最主要不良预后因素。本研究对于TP53基因缺失患者进一步分析,TP53基因缺失比例并不是OS独立预后因素,但TP53缺失比例>70%患者PFS时间较短。

伴有TP53基因异常的早期(Binet A期)且IGHV有突变的CLL患者可以长期处于疾病稳定不需要接受治疗^[10]。本研究大部分患者初诊时已处于Binet B/C期,绝大多数患者均接受一线及以上治疗,少数处于Binet A期且伴有IGHV突变的患者生存期并未获益,仍有待继续扩大样本探索。

FC方案治疗CLL能够显著提高治疗ORR及PFS率,而FCR较FC方案可以显著延长患者PFS及OS时间^[11]。由于氟达拉滨依赖P53发挥诱导CLL凋亡作用^[12-13],伴有TP53缺失/突变患者对含氟达拉滨治疗方案CR率低,PFS及OS时间短^[14-17]。本研究数据显示,伴有TP53基因异常CLL患者对于含氟达拉滨化疗方案ORR虽然能达75.0%,但CR率低,中位PFS时间较短,初治方案是否应用利妥昔单抗并未能带来明显的生存差异。Thornton等^[18]提出大剂量甲泼尼龙可以诱导氟达拉滨耐药的TP53异

常CLL患者获得缓解,而在复发/难治TP53缺失CLL患者应用大剂量甲泼尼龙联合阿仑单抗治疗ORR可以提高至85%,CR率提高至36%,中位PFS时间达11.8个月^[19]。利妥昔单抗联合大剂量甲泼尼龙方案在含氟达拉滨治疗复发/难治患者中可以取得96%的ORR及32%的CR率^[20]。我中心既往应用大剂量甲泼尼龙治疗氟达拉滨耐药的CLL患者,ORR可达83.3%,CR率可达25%,且中位随访13个月,中位PFS时间仍未达到^[21]。本组23例TP53基因异常患者一线接受含大剂量激素方案化疗,ORR虽无既往文献报道中的高,但中位PFS时间长于以往文献报道,可能提示一线使用含大剂量激素方案可以使患者获得较长PFS时间。

复杂核型是独立于CLL-IPI的显著不良预后因素^[22],且较正常核型患者具有更高比例的TP53基因异常^[23],本研究单因素分析显示,携带复杂核型的TP53异常CLL患者PFS时间明显缩短,含大剂量激素化疗方案也可明显延长携带有复杂核型患者PFS时间,在今后的临床工作中有待继续总结。

总之,本研究118例TP53基因异常CLL患者中, β_2 -MG \geq 3.5 mg/L可能提示了较高的肿瘤负荷,是PFS独立预后因素,性别与Binet分期是OS独立预后因素。伴有TP53基因缺失与仅仅有TP53基因突变CLL患者PFS及OS时间差异无统计学意义。一如既往文献报道,伴有TP53基因缺失占绝大多数,我们发现缺失比例可能对PFS及OS存在影响,但本研究结果与既往文献不同,有待进一步验证。在尚无条件应用新型BTK抑制剂的患者,一线使用含大剂量激素化疗方案可以使患者获得疾病缓解和较长的PFS时间,为加入后续临床试验创造条件。

参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会, 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会. 中国慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的诊断与治疗指南(2015年版)[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(10): 809-813. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.10.001.
- [2] International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6):779-790. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30029-8.
- [3] el Rouby S, Thomas A, Costin D, et al. p53 gene mutation in B-cell chronic lymphocytic leukemia is associated with drug resistance and is independent of MDR1/MDR3 gene expression[J]. *Blood*, 1993, 82(11):3452-3459.
- [4] Fenaux P, Preudhomme C, Lai JL, et al. Mutations of the p53 gene in B-cell chronic lymphocytic leukemia: a report on 39 cases with cytogenetic analysis[J]. *Leukemia*, 1992, 6(4):246-250.
- [5] Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(26):1910-1916. DOI: 10.1056/NEJM200012283432602.
- [6] Zenz T, Kröber A, Scherer K, et al. Monoallelic TP53 inactivation is associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia: results from a detailed genetic characterization with long-term follow-up[J]. *Blood*, 2008, 112(8):3322-3329. DOI: 10.1182/blood-2008-04-154070.
- [7] Tam CS, Shanafelt TD, Wierda WG, et al. De novo deletion 17p13.1 chronic lymphocytic leukemia shows significant clinical heterogeneity: the M. D. Anderson and Mayo Clinic experience [J]. *Blood*, 2009, 114(5):957-964. DOI: 10.1182/blood-2009-03-210591.
- [8] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61125-8.
- [9] Zenz T, Eichhorst B, Busch R, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(29):4473-4479. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.8762.
- [10] Best OG, Gardiner AC, Davis ZA, et al. A subset of Binet stage A CLL patients with TP53 abnormalities and mutated IGHV genes have stable disease [J]. *Leukemia*, 2009, 23(1):212-214. DOI: 10.1038/leu.2008.260.
- [11] Dreger P, Schetelig J, Andersen N, et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? [J]. *Blood*, 2014, 124(26):3841-3849. DOI: 10.1182/blood-2014-07-586826.
- [12] Pettitt AR, Clarke AR, Cawley JC, et al. Purine analogues kill resting lymphocytes by p53-dependent and -independent mechanisms [J]. *Br J Haematol*, 1999, 105(4):986-988.
- [13] Robak T, Jamrozik K, Gora-Tybor J, et al. Comparison of cladribine plus cyclophosphamide with fludarabine plus cyclophosphamide as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia: a phase III randomized study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG-CLL3 Study) [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(11):1863-1869. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.9630.
- [14] Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2010, 376(9747):1164-1174. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5.
- [15] O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(10):1409-1418. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30212-1.
- [16] Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(3):213-223. DOI: 10.1056/NEJMoa1400376.
- [17] Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, et al. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997 [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(7):793-798. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.0762.
- [18] Thornton PD, Matutes E, Bosanquet AG, et al. High dose methylprednisolone can induce remissions in CLL patients with p53 abnormalities [J]. *Ann Hematol*, 2003, 82(12):759-765. DOI: 10.1007/s00277-003-0710-5.
- [19] Pettitt AR, Jackson R, Carruthers S, et al. Alemtuzumab in combination with methylprednisolone is a highly effective induction regimen for patients with chronic lymphocytic leukemia and deletion of TP53: final results of the national cancer research institute CLL206 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(14):1647-1655. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.9695.
- [20] Castro JE, James DF, Sandoval-Sus JD, et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia [J]. *Leukemia*, 2009, 23(10):1779-1789. DOI: 10.1038/leu.2009.133.
- [21] Xu W, Miao KR, Hong M, et al. High-dose methylprednisolone can induce remissions in patients with fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukaemia [J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(12):2145-2149. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.04.021.
- [22] Rigolin GM, Cavallari M, Quaglia FM, et al. In CLL, comorbidities and the complex karyotype are associated with an inferior outcome independently of CLL-IPI [J]. *Blood*, 2017, 129(26):3495-3498. DOI: 10.1182/blood-2017-03-772285.
- [23] Rigolin GM, Saccenti E, Guardalben E, et al. In chronic lymphocytic leukaemia with complex karyotype, major structural abnormalities identify a subset of patients with inferior outcome and distinct biological characteristics [J]. *Br J Haematol*, 2018, 181(2):229-233. DOI: 10.1111/bjh.15174.

(收稿日期:2018-07-22)

(本文编辑:刘爽)