

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(2018年版)

中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组 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工作组

The guidelines for diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma in China (2018 edition) Hematology Committee of Chinese Medical Association, Hematological Oncology Committee of China Anti-Cancer Association, Chinese Working Group for Chronic Lymphocytic Leukemia

Corresponding author: Li Jianyong, Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China, Email: lijianyonglm@126.com; Qiu Lugui, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China. Email: qiulg@ihcams.ac.cn

近年,慢性淋巴细胞白血病(CLL)/小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)的基础与临床研究,特别是新药治疗方面取得了巨大进展。为提高我国对 CLL/SLL 诊断、鉴别诊断及规范化治疗水平,中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会、中华医学会血液学分会和中国慢性淋巴细胞白血病工作组组织相关专家对 2015 年版 CLL/SLL 的诊断与治疗指南^[1]进行了更新修订,制订本版指南。

一、定义

CLL/SLL 是主要发生在中老年人群的一种具有特定免疫表型特征的成熟 B 淋巴细胞克隆增殖性肿瘤,以淋巴细胞在外周血、骨髓、脾脏和淋巴结聚集为特征。

二、诊断、分期、预后及鉴别诊断

1. 诊断:达到以下 3 项标准可以诊断:①外周血

单克隆 B 淋巴细胞计数 $\geq 5 \times 10^9/L$ 。②外周血涂片特征性的表现为小的、形态成熟的淋巴细胞显著增多,其细胞质少、核致密、核仁不明显、染色质部分聚集,并易见涂抹细胞;外周血淋巴细胞中不典型淋巴细胞及幼稚淋巴细胞 $< 55\%$ 。③典型的流式细胞术免疫表型:CD19⁺、CD5⁺、CD23⁺、CD200⁺、CD10⁻、FMC7⁻、CD43⁺;表面免疫球蛋白(sIg)、CD20 及 CD79b 弱表达(dim)。流式细胞术确认 B 细胞的克隆性,即 B 细胞表面限制性表达 κ 或 λ 轻链($\kappa:\lambda > 3:1$ 或 $< 0.3:1$)或 $> 25\%$ 的 B 细胞 sIg 不表达。与 2008 版不同,在 2016 版 WHO 有关造血与淋巴组织肿瘤分类中提出外周血单克隆 B 淋巴细胞计数 $< 5 \times 10^9/L$,如无髓外病变,即使出现血细胞少或疾病相关症状,也不能诊断 CLL^[2-4]。但 2018 年更新的国际 CLL 工作组标准仍将此种情况诊断为 CLL^[5]。国内绝大多数专家也认为这种情况在排除其他原因导致的血细胞减少后,其临床意义及治疗同 CLL,因此应诊断为 CLL。

SLL:与 CLL 是同一种疾病的不同表现。淋巴组织具有 CLL 的细胞形态与免疫表型特征。确诊必须依赖病理组织学及免疫组化检查。临床特征:①淋巴结和(或)脾、肝肿大;②无血细胞减少;③外周血单克隆 B 淋巴细胞 $< 5 \times 10^9/L$ 。CLL 与 SLL 的主要区别在于前者主要累及外周血和骨髓,而后者则主要累及淋巴结和骨髓。Lugano I 期 SLL 可局部放疗,其他 SLL 的治疗指征和治疗选择同 CLL,以下均称为 CLL。

单克隆 B 淋巴细胞增多症(MBL):MBL 是指健康个体外周血存在低水平的单克隆 B 淋巴细胞^[4]。诊断标准:①B 细胞克隆性异常;②单克隆 B 淋巴细胞 $< 5 \times 10^9/L$;③无肝、脾、淋巴结肿大(淋巴结长径 < 1.5 cm);④无贫血及血小板减少;⑤无慢性淋巴增殖性疾病(CLPD)的其他临床症状。根据免疫表型分为三型:CLL 表型、不典型 CLL 表型和非 CLL 表型。对于后二者需全面检查,如影像学、骨髓活

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.05.001

基金项目:十二五国家科技支撑计划(2014BAI09B12)

通信作者: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,Email:lijianyonglm@126.com;邱录贵,中国医学科学院、北京协和医学院血液病医院(血液学研究所),Email:qiulg@ihcams.ac.cn

检等,以排除白血病期非霍奇金淋巴瘤。对于CLL表型MBL,需根据外周血克隆性B淋巴细胞计数分为“低计数”MBL(克隆性B淋巴细胞 $<0.5\times 10^9/L$)和“高计数”MBL(克隆性B淋巴细胞 $\geq 0.5\times 10^9/L$),“低计数”MBL无需常规临床随访,而“高计数”MBL的免疫表型、遗传学与分子生物学特征与Rai 0期CLL接近,需定期随访。

2. 分期及预后: CLL患者的中位生存期约为10年,但不同患者的预后呈高度异质性。性别、年龄、体能状态、伴随疾病、外周血淋巴细胞计数及倍增时间,以及LDH、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、胸苷激酶1(TK1)等临床和实验室检查指标是重要的传统预后因素。临床上评估预后最常使用Rai和Binet两种临床分期系统(表1)。这两种分期均仅依赖体检和简单实验室检查,不需要进行超声、CT或MRI等影像学检查。

这两种临床分期系统存在以下缺陷:①处于同一分期的患者,其疾病发展过程存在异质性;②不能预测早期患者疾病是否进展以及进展的速度。目前预后意义比较明确的生物学标志有:免疫球蛋白重链可变区(IGHV)基因突变状态及片段使用,染色体异常[推荐CpG寡核苷酸刺激的染色体核型分析,FISH检测del(13q)、+12、del(11q)(ATM基因缺失)、del(17p)(TP53基因缺失)等],基因突变[推

荐二代基因测序检测TP53、NOTCH1(含非编码区)、SF3B1、BIRC3等基因],CD38及CD49d表达等^[5-6]。IGHV基因无突变状态的CLL患者预后较差;使用VH3-21片段的患者,无论IGHV的突变状态,其预后均较差。具有染色体复杂核型异常、del(17p)和(或)TP53基因突变的患者预后最差,TP53基因或其他基因的亚克隆突变的预后价值有待进一步探讨,del(11q)是另一个预后不良标志。推荐应用CLL国际预后指数(CLL-IPI)进行综合预后评估^[7-8]。CLL-IPI通过纳入TP53缺失和(或)突变、IGHV基因突变状态、 β_2 -MG、临床分期、年龄,将CLL患者分为低危、中危、高危与极高危组(表2)。上述预后因素主要由接受化疗或化学免疫治疗患者获得,新药或新的治疗策略可能克服或部分克服上述不良预后。

3. 鉴别诊断:根据外周血淋巴细胞计数明显升高、典型的淋巴细胞形态及免疫表型特征,大多数CLL患者容易诊断,但尚需与其他疾病,特别是其他B-CLPD相鉴别。根据CLL免疫表型积分系统(CD5⁺、CD23⁺、FMC7⁻、sIg^{dim}、CD22/CD79b^{dim}-各积1分),CLL积分为4~5分,其他B-CLPD为0~2分。积分 ≤ 3 分的患者需要结合淋巴结、脾脏、骨髓组织细胞学及遗传学、分子生物学检查等进行鉴别诊断(特别是套细胞淋巴瘤),具体参照《B细胞慢性

表1 慢性淋巴细胞白血病的临床分期系统

分期	定义
Binet分期	
A期	MBC $\geq 5\times 10^9/L$, HGB ≥ 100 g/L, PLT $\geq 100\times 10^9/L$, <3个淋巴区域受累
B期	MBC $\geq 5\times 10^9/L$, HGB ≥ 100 g/L, PLT $\geq 100\times 10^9/L$, ≥ 3 个淋巴区域受累
C期	MBC $\geq 5\times 10^9/L$, HGB < 100 g/L和(或)PLT < $100\times 10^9/L$
Rai分期	
0期	仅MBC $\geq 5\times 10^9/L$
I期	MBC $\geq 5\times 10^9/L$ +淋巴结肿大
II期	MBC $\geq 5\times 10^9/L$ +肝和(或)脾肿大+淋巴结肿大
III期	MBC $\geq 5\times 10^9/L$ +HGB < 110 g/L \pm 淋巴结/肝/脾肿大
IV期	MBC $\geq 5\times 10^9/L$ +PLT < $100\times 10^9/L$ \pm 淋巴结/肝/脾肿大

注:淋巴区域:包括颈、腋下、腹股沟(单侧或双侧均计为1个区域)、肝和脾。MBC:单克隆B淋巴细胞计数。免疫性血细胞减少不作为分期的标准

表2 慢性淋巴细胞白血病国际预后指数(CLL-IPI)

参数	不良预后因素	积分	CLL-IPI积分	危险分层	5年生存率(%)
TP53异常	缺失或突变	4	0~1	低危	93.2
IGHV基因突变状态	无突变	2	2~3	中危	79.4
β_2 微球蛋白	> 3.5 mg/L	2	4~6	高危	63.6
临床分期	Rai I~IV期或 Binet B~C期	1	7~10	极高危	23.3
年龄	> 65岁	1			

注:IGHV:免疫球蛋白重链可变区

淋巴增殖性疾病诊断与鉴别诊断中国专家共识(2018年版)》(中华血液学杂志,2018年第5期)。

三、治疗

(一)治疗指征

不是所有CLL都需要治疗,具备以下至少1项时开始治疗。

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。

2. 巨脾(如左肋缘下>6 cm)或进行性或有症状的脾肿大。

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

4. 进行性淋巴细胞增多,如2个月内淋巴细胞增多>50%,或淋巴细胞倍增时间(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。

5. 外周血淋巴细胞计数> $200 \times 10^9/L$,或存在白细胞淤滞症状。

6. 自身免疫性溶血性贫血(AIHA)和(或)免疫性血小板减少症(ITP)对皮质类固醇或其他标准治疗反应不佳。

7. 至少存在下列一种疾病相关症状:①在前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 分;不能进行常规活动);③无感染证据,体温> $38.0^\circ C$, ≥ 2 周;④无感染证据,夜间盗汗>1个月。

8. 临床试验:符合所参加临床试验的入组条件。

不符合上述治疗指征的患者,每2~6个月随访1次,随访内容包括临床症状及体征,肝、脾、淋巴结肿大情况和血常规等。

(二)治疗前评估

治疗前(包括复发患者治疗前)必须对患者进行全面评估。评估内容包括:①病史和体格检查:特别是淋巴结(包括咽淋巴环和肝脾大小);②体能状态:ECOG和(或)疾病累积评分表(CIRS)评分;③B症状:盗汗、发热、体重减轻;④血常规:包括白细胞计数及分类、血小板计数、血红蛋白等;⑤血清生化,包括肝肾功能、电解质、LDH、 β_2 -MG等;⑥骨髓活检±涂片:治疗前、疗效评估及鉴别血细胞减少原因时进行,典型病例的诊断、常规随访无需骨髓检查;⑦常规染色体核型分析(CpG寡核苷酸刺激);⑧HBV检测;⑨FISH检测del(13q)、+12、del(11q)、del(17p),检测TP53和IGHV等基因突

变,因TP53等基因的亚克隆突变可能具有预后意义,故在有条件的单位,可开展二代测序检测基因突变,以帮助判断预后和指导治疗。

特殊情况下进行检测:免疫球蛋白定量;网织红细胞计数和直接抗人球蛋白试验(怀疑有溶血时必做);超声心动图检查(拟采用蒽环类或蒽醌类药物治疗时);妊娠筛查(育龄期妇女,拟采用放化疗时);颈、胸、腹、盆腔增强CT检查;PET-CT检查(怀疑Richter转化时)等。

(三)一线治疗选择

根据TP53缺失和(或)突变、年龄及身体状态进行分层治疗。患者的体能状态和实际年龄均为重要的参考因素;治疗前评估患者的CIRS评分和身体适应性极其重要。年轻身体状态良好(包括体力活动尚可、肌酐清除率 ≥ 70 ml/min及CIRS ≤ 6 分)的患者建议选择一线含嘌呤类似物的化学免疫治疗;其他患者则使用以苯丁酸氮芥为基础的化学免疫治疗、BTK抑制剂伊布替尼或支持治疗等^[9-11]。因CLL目前仍为不可治愈的疾病,鼓励所有患者参加临床试验。

1. 无del(17p)/TP53基因突变CLL患者的治疗方案推荐:

(1)身体状态良好的患者:优先推荐:①年龄<65岁:氟达拉滨+环磷酰胺±利妥昔单抗(RTX)(FCR);②年龄 ≥ 65 岁:苯达莫司汀±RTX。其他推荐:①氟达拉滨±RTX;②苯丁酸氮芥±RTX。IGHV基因无突变的患者可以考虑伊布替尼。

(2)身体状态欠佳的患者:优先推荐:①苯丁酸氮芥±RTX;②伊布替尼。其他推荐:①RTX;②苯达莫司汀(70 mg/m²)±RTX。

2. 伴del(17p)/TP53基因突变CLL患者的治疗方案推荐:

(1)身体状态良好的患者:优先推荐:①临床试验;②伊布替尼。其他推荐:①大剂量甲泼尼龙(HDMP)±RTX;②调整的Hyper-CVAD±RTX;③氟达拉滨+环磷酰胺(FC)±RTX;④苯达莫司汀±RTX。如果获得缓解可以考虑行allo-HSCT。

(2)身体状态欠佳的患者:优先推荐:①临床试验;②伊布替尼。其他推荐:①HDMP±RTX;②苯丁酸氮芥±RTX;③RTX;④苯达莫司汀(70 mg/m²)±RTX。

3. 染色体复杂核型异常建议参照del(17p)/TP53基因突变的治疗方案推荐。

(四)复发、难治患者的治疗选择

定义:复发:患者达到完全缓解(CR)或部分缓解(PR), ≥ 6 个月后疾病进展(PD);难治:治疗失败(未获PR)或最后1次化疗后 < 6 个月PD。复发、难治患者的治疗指征、治疗前检查同一线治疗,在选择治疗方案时除考虑患者的年龄、体能状态及遗传学等预后因素外,应同时综合考虑患者既往治疗方案的疗效(包括持续缓解时间)及耐受性等因素^[12-16]。

1. 含氟达拉滨方案诱导持续缓解 $< 2 \sim 3$ 年或难治患者和(或)伴del(17p)/TP53基因突变CLL患者:

(1) 身体状态良好的患者:优先推荐:①临床试验;②伊布替尼。其他推荐:①HDMP \pm RTX;②调整的HyperCVAD \pm RTX;③FC \pm RTX;④苯达莫司汀 \pm RTX;⑤来那度胺 \pm RTX;⑥奥沙利铂+氟达拉滨+阿糖胞苷 \pm RTX(OFAR)。如果获得缓解可以考虑行allo-HSCT。

(2) 身体状态欠佳的患者:优先推荐:①临床试验;②伊布替尼。其他推荐:①HDMP \pm RTX;②苯达莫司汀(70 mg/m^2) \pm RTX;③来那度胺 \pm RTX。

2. 持续缓解 $\geq 2 \sim 3$ 年且无del(17p)/TP53基因突变患者:

(1) 身体状态良好的患者:优先推荐:①重复一线治疗方案;②伊布替尼。其他推荐:①FC \pm RTX;②苯达莫司汀 \pm RTX;③HDMP \pm RTX;④OFAR;⑤来那度胺 \pm RTX。

(2) 身体状态欠佳的患者:优先推荐:①伊布替尼;②重复一线治疗方案。其他推荐:①苯丁酸氮芥 \pm RTX;②苯达莫司汀(70 mg/m^2) \pm RTX;③HDMP \pm RTX;④来那度胺 \pm RTX。

(五)维持治疗

1. 一线治疗后维持:结合微小残留病(MRD)评估和分子遗传学特征进行维持治疗,对于血液中MRD $\geq 10^{-2}$ 或MRD $< 10^{-2}$ 伴IGHV基因无突变状态或del(17p)/TP53基因突变的患者,可考虑使用来那度胺进行维持治疗。原来使用伊布替尼治疗者,持续伊布替尼治疗。

2. 二线治疗后维持:取得CR或PR后,使用来那度胺进行维持治疗;原来使用伊布替尼治疗者,持续伊布替尼治疗。

(六)新药治疗与新疗法

欧美国家针对CLL的治疗药物开发获得快速发展,伊布替尼已经在国内上市,在国外上市的药物包括Obinutuzumab、奥法木单抗(Ofatumumab)和

艾代拉利司(Idelalisib)、BCL2抑制剂Venetoclax等。此外,CAR-T细胞免疫疗法在临床试验中显示出一定的疗效。

(七)造血干细胞移植

auto-HSCT有可能改善患者的无进展生存(PFS),但并不延长总生存(OS)期,不推荐采用。allo-HSCT目前仍是CLL的唯一治愈手段,但由于CLL主要为老年患者,仅少数适合移植,近年来随着小分子靶向药物的使用,allo-HSCT的地位和使用时机有所变化。适应证:①一线治疗难治或持续缓解 $< 2 \sim 3$ 年的复发患者或伴del(17p)/TP53基因突变CLL患者;②Richter转化患者。

(八)组织学转化或进展

对于临床上疑有转化的患者,应尽可能进行淋巴结切除活检明确诊断,当无法切除活检时,可行粗针穿刺,结合免疫组化、流式细胞术等辅助检查明确诊断。PET-CT检查可用于指导活检部位(摄取最高部位)。

组织学转化在组织病理学上分为弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)与经典型霍奇金淋巴瘤(cHL)。对于前者,有条件的单位可进行CLL和转化后组织的IGHV基因测序以明确两者是否为同一克隆起源。

组织学进展包括:①加速期CLL:增殖中心扩张或融合(> 20 倍高倍视野的宽度)且Ki-67 $> 40\%$ 或每个增殖中心 > 2.4 个有丝分裂象;②CLL伴幼稚淋巴细胞增多(CLL/PL):外周血的幼稚淋巴细胞比例增加($> 10\% \sim 55\%$)。

治疗前除进行常规CLL治疗前评估外,还需要进行PET-CT检查或增强CT检查。

1. Richter综合征:对于Richter综合征患者,需根据转化的组织学类型以及是否为克隆相关决定治疗方案^[17-18]。

(1) 克隆无关的DLBCL:参照DLBCL进行治疗。

(2) 克隆相关的DLBCL或不明克隆起源:可选用R-CHOP、R-DA-EPOCH、R-HyperCVAD(A方案)等方案,如取得缓解,尽可能进行allo-HSCT,否则参照难治复发DLBCL治疗方案。

(3) cHL:参考cHL治疗方案。

2. CLL/PL或加速期CLL:CLL/PL或加速期CLL不同于Richter综合征,但预后较差,迄今为止最佳的治疗方案尚不明确。临床实践中,参照CLL治疗方案。

(九)支持治疗

1. 感染预防:对于反复感染且 IgG < 5 g/L 的 CLL 患者,需进行静脉注射丙种球蛋白(IVIG)使 IgG ≥ 5 g/L。

2. HBV 再激活:参照《中国淋巴瘤合并 HBV 感染患者管理专家共识》^[19]进行预防和治疗。

3. 免疫性血细胞减少:

(1) 激素是一线治疗。激素无效的患者可选择行 IVIG、RTX、环孢素 A 及脾切除等治疗。

(2) 对于氟达拉滨相关的自身免疫性溶血,应停止使用并避免再次使用。

4. 肿瘤溶解综合征(TLS):对于 TLS 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 LDH 等),同时进行充足的水化碱化。

四、疗效标准

在 CLL 患者的治疗中应定期进行疗效评估,诱导治疗通常以 6 个疗程为宜,建议治疗 3~4 个疗程时进行中期疗效评估,疗效标准见表 3。CR:达到表 3 所有标准,无疾病相关症状;不完全 CR(CRi):除骨髓造血未恢复正常外,其他符合 CR 标准;PR:至少达到 2 个 A 组标准+1 个 B 组标准;疾病稳定(SD):疾病无进展同时不能达到 PR;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;伴有淋巴细胞增高的 PR(PR-L):B 细胞受体(BCR)信号通路的小分子抑制剂如 BTK 抑制剂伊布替尼和 PI3Kδ 抑制剂艾代拉利司治疗后出现短暂淋巴细胞增高,淋巴结、脾脏缩小,淋巴细胞增高在最初几周出现,并会持续数月,此时单纯的淋巴细胞增高不作为疾病进展;MRD 阴性:多色流式细胞术检测残存白血病细胞 < 1 × 10⁻⁴。

五、随访

完成诱导治疗(一般 6 个疗程)达 CR 或 PR 的患者,应该定期进行随访,包括每 3 个月血细胞计数及肝、脾、淋巴结触诊检查等。应该特别注意免疫性血细胞减少症(AIHA、ITP)、继发恶性肿瘤(包括骨髓增生异常综合征、急性髓系白血病及实体瘤等)的出现。

(执笔:徐卫、李增军)

(主审:李建勇、邱录贵)

参加指南修订的专家(按姓氏拼音排列):白海(兰州军区总医院);白鸥(吉林大学第一医院);蔡真(浙江大学医学院附属第一医院);陈洁平(陆军军医大学西南医院);陈协群(空军军医大学西京医院);范磊((南京医科大学第一附属医院);方美云(大连医科大学附属第一医院);冯茹(南方医科大学南方医院);高春记(解放军总医院);侯健(上海交通大学医学院附属仁济医院);胡建达(福建医科大学附属协和医院);胡豫(华中科技大学同济医学院附属协

表 3 慢性淋巴细胞白血病(CLL)/小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)的疗效标准

参数	CR	PR	PR-L	PD
A 组:评价肿瘤负荷				
淋巴结肿大	无 > 1.5 cm	缩小 ≥ 50%	缩小 ≥ 50%	增大 ≥ 50%
肝脏肿大	无	缩小 ≥ 50%	缩小 ≥ 50%	增大 ≥ 50%
脾脏肿大	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	
ALC	< 4 × 10 ⁹ /L	较基线降低 ≥ 50%	淋巴细胞升高或较基线下降 ≥ 50%	较基线升高 ≥ 50%
B 组:评价骨髓造血功能				
PLT(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%	CLL 本病所致下降 ≥ 50%
HGB(无输血、不使用生长因子)	> 110 g/L	> 110 g/L 或较基线升高 ≥ 50%	> 110 g/L 或较基线升高 ≥ 50%	CLL 本病所致下降 > 20 g/L
ANC(不使用生长因子)	> 1.5 × 10 ⁹ /L	> 1.5 × 10 ⁹ /L 或较基线升高 > 50%	> 1.5 × 10 ⁹ /L 或较基线升高 > 50%	

注:ALC:外周血淋巴细胞绝对值;ANC:外周血中性粒细胞绝对值;CR:完全缓解;PR:部分缓解;PR-L:伴有淋巴细胞增高的 PR;PD:疾病进展

和医院);纪春岩(山东大学齐鲁医院);黄海雯(苏州大学附属第一医院);江倩(北京大学人民医院);江明(新疆医科大学第一附属医院);金洁(浙江大学医学院附属第一医院);李菲(南昌大学第一附属医院);李建勇(南京医科大学第一附属医院);李军民(上海交通大学医学院附属瑞金医院);李增军(中国医学科学院血液病医院);刘霆(四川大学华西医院);刘卓刚(中国医科大学附属盛京医院);罗建民(河北医科大学第二医院);罗军(广西医科大学附属第一医院);马军(哈尔滨血液肿瘤研究所);邱录贵(中国医学科学院血液病医院);任汉云(北京大学第一医院);汝昆(中国医学科学院血液病医院);宋永平(河南省肿瘤医院);孙自敏(安徽省立医院);王建祥(中国医学科学院血液病医院);王季石(贵州医科大学第一附属医院);王欣(山东省立医院);吴德沛(苏州大学附属第一医院);徐兵(厦门大学附属第一医院);徐卫(南京医科大学第一附属医院);杨林花(山西医科大学第二医院);杨申森(北京大学人民医院血液病研究所);曾庆曙(安徽医科大学第一附属医院);张广森(中南大学湘雅二医院);张翼鸞(天津医科大学肿瘤医院);钟立业(广东省人民医院);张曦(陆军军医大学新桥医院);周道斌(中国医学科学院北京协和医院);周剑峰(华中科技大学同济医学院附属同济医院);朱尊民(河南省人民医院)

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] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines [J]. *Blood*, 2008, 111 (12): 5446-5456. DOI: 10.1182/blood-2007-06-093906.
- [3] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [J]. *Blood*, 2016, 127 (20):2375-2390. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
- [4] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (IARC WHO Classification of Tumours) revised edition [DB/OL]. Lyon: IARC, 2017.
- [5] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment and supportive management of chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2018, DOI: 10.1182/blood-2017-09-806398.
- [6] Xu W, Li JY, Wu YJ, et al. Clinical features and outcome of Chinese patients with monoclonal B- cell lymphocytosis [J]. *Leuk Res*, 2009, 33 (12): 1619-1622. DOI: 10.1016/j.leukres.2009.01.029.
- [7] Xia Y, Fan L, Wang L, et al. Frequencies of SF3B1, NOTCH1, MYD88, BIRC3 and IGHV mutations and TP53 disruptions in Chinese with chronic lymphocytic leukemia: disparities with Europeans [J]. *Oncotarget*, 2015, 6 (7): 5426- 5434. DOI: 10.18632/oncotarget.3101.
- [8] Li H, Xiong W, Liu H, et al. Serum LDH level may predict outcome of chronic lymphocytic leukemia patients with a 17p deletion: a retrospective analysis of prognostic factors in China [J]. *Chin J Cancer Res*, 2017, 29(2):156-165. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2017.02.09.
- [9] 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.
- [10] Li H, Yi SH, Xiong WJ, et al. Chronic lymphocytic leukemia prognostic index: a new integrated scoring system to predict the time to first treatment in chinese patients with chronic lymphocytic leukemia [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(2):135-142. DOI: 10.4103/0366-6999.197978.
- [11] 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.
- [12] Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17 (7):928-942. DOI: 10.1016/S1470-2045 (16) 30051-1.
- [13] Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (25):2425- 2437. DOI: 10.1056/NEJMoa1509388.
- [14] Xu W, Miao KR, Zhu DX, et al. Enhancing the action of rituximab by adding fresh frozen plasma for the treatment of fludarabine refractory chronic lymphocytic leukemia [J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(9):2192-2201. DOI: 10.1002/ijc.25560.
- [15] Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(1):32-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1215637.
- [16] Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374 (4):311- 322. DOI: 10.1056/NEJMoa1513257.
- [17] Ding W, LaPlant BR, Call TG, et al. Pembrolizumab in patients with CLL and Richter transformation or with relapsed CLL [J]. *Blood*, 2017, 129(26):3419-3427. DOI: 10.1182/blood-2017-02-765685.
- [18] 中华医学会血液学分会, 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会, 中华医学会肝病学会. 中国淋巴瘤合并HBV感染患者管理专家共识 [J]. 中华血液学志, 2013, 34 (11):988- 993. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.11.019
- [19] Fan L, Wang L, Zhang R, et al. Richter transformation in 16 of 149 Chinese patients with chronic lymphocytic leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53 (9):1749- 1756. DOI: 10.3109/10428194.2012.664845.

(收稿日期:2018-02-23)

(本文编辑:王叶青)