

FISH 检测 12 号染色体三体阳性慢性淋巴细胞白血病 70 例临床分析

吕瑞 李增军 李恒 易树华 刘薇 王婷玉 熊文婕 邱录贵

【摘要】目的 总结探讨 FISH 检测 12 号染色体三体(CEP12)阳性慢性淋巴细胞白血病(CLL)患者的临床特征、治疗情况及预后。**方法** 回顾性分析 2003 年 5 月至 2015 年 4 月接受 FISH 检测 CEP12 的 330 例 CLL 患者临床资料,比较 CEP12 阳性患者(70 例)和 CEP12 阴性患者(260 例)临床特征、疗效及预后差异。**结果** 与 CEP12 阴性患者相比,CEP12 阳性患者肝肿大(13.6%对 4.0%, $P=0.011$)及 LDH > 247 U/L(43.3%对 18.5%, $\chi^2=15.892$, $P<0.001$)比例更高,而发病年龄、性别、临床分期、 β_2 微球蛋白水平、IGHV 突变比例及脾脏/淋巴结肿大等方面差异无统计学意义。CEP12 阳性与阴性患者比较,FMC7 阳性率更高(23.8%对 12.7%, $\chi^2=4.730$, $P=0.030$),CD23 阳性率更低(95.2%对 99.6%, $P=0.033$)。氟达拉滨组、利妥昔单抗组、传统治疗组总有效率(ORR)分别为 77.5%(31/40)、84.8%(56/66)、45.4%(50/110),差异有统计学意义,且传统治疗组 ORR 均低于氟达拉滨组及利妥昔单抗组;氟达拉滨组中 CEP12 阳性患者 ORR 低于 CEP12 阴性患者(42.9%对 84.8%, $P=0.034$);而利妥昔单抗组中 CEP12 阳性患者 ORR 高于 CEP12 阴性患者(91.7%对 81.0%),但差异无统计学意义($P=0.306$)。CEP12 阳性患者中位诊断至起始治疗时间为 22.6(95%CI 15.4~31.7)个月,中位总生存(OS)时间为 118.5(95%CI 74.5~162.4)个月,5 年无进展生存(PFS)及 OS 率分别为(52.9±7.6)%、(74.8±6.6)%。CEP12 阳性与阴性患者比较,PFS($\chi^2=0.410$, $P=0.478$)及 OS($\chi^2=0.052$, $P=0.180$)差异均无统计学意义。**结论** CEP12 阳性 CLL 患者临床肝肿大及 LDH 增高更为常见,传统治疗疗效最差,单用氟达拉滨疗效不如 CEP12 阴性患者,但予含利妥昔单抗的治疗方案其疗效与 CEP12 阴性患者相当。

【关键词】 慢性淋巴细胞白血病; 12 号染色体三体; 临床特征; 预后; 治疗结果

Clinical analysis of 70 chronic lymphocytic leukemia patients with trisomy 12 detected by FISH Lyu Rui, Li Zengjun, Li Heng, Yi Shuhua, Liu Wei, Wang Tingyu, Xiong Wenjie, Qiu Lugui. Department of Lymphoma, Institute of Hematology & Blood Disease Hospital, State Key Laboratory of Experimental Hematology, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China
Corresponding author: Li Zengjun, Email: zengjunli@163.com

【Abstract】 Objective To summarize and investigate the characteristics, prognosis and treatments of chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients with trisomy 12 by using FISH (CEP12). **Methods** Clinical data of 330 CLL patients were analyzed retrospectively by using FISH (CEP12) to detect trisomy 12 from May 2003 to April 2015. The clinical data and laboratory characteristics of CEP12 positive patients (70 cases) were compared with those CEP12 negative patients (260 cases). **Results** Compared with CEP12 negative CLL patients, the proportion of hepatomegaly (13.6% vs 4.0%, $P=0.011$) and LDH > 247 U/L (43.3% vs 18.5%, $\chi^2=15.892$, $P<0.001$) in CEP12 positive CLL patients were much higher, respectively. There were no significant differences between age, sex, clinical stage, β_2 -microglobulin level, IGHV mutation ratio and splenomegaly/lymphadenopathy in these two subgroups. However, compared with CEP12 negative patients, CEP12 positive patients had higher ratio of FMC7 (23.8% vs 12.7%, $\chi^2=4.730$, $P=0.030$), and lower ratio of CD23 (95.2% vs 99.6%, $P=0.033$). The overall response rates (ORR) in Fludarabine (without Rituximab), Rituximab (with or without Fludarabine) and the traditional chemotherapy group (chlorambucil, CHOP or CHOP-like) were 77.5% (31/40), 84.8% (56/66) and 45.4% (50/110), respectively. The ORR of the traditional chemotherapy group was lower than that of the

Fludarabine group and Rituximab group. For CEP12 positive patients, the ORR was inferior to CEP12 negative patients when only using Fludarabine ($P < 0.05$). However, when using Rituximab, the difference could be eliminated, and the ORR was even a little higher in CEP12 negative patients (91.7% vs 81.0%, $P = 0.306$). Compared with CEP12 negative patients, there were no significant differences in progression-free survival (PFS) ($\chi^2 = 0.410$, $P = 0.478$) and overall survival (OS) ($\chi^2 = 0.052$, $P = 0.180$) for CEP12 positive patients whom the median time from diagnosis to start treatment and OS time was 22.6 (95%CI 15.4–31.7) and 118.5 (95%CI 74.5–162.4) month while the 5-year PFS and OS were (52.9±7.6)% and (74.8±6.6)%.

Conclusions CEP12 positive CLL patients are more common in hepatomegaly and higher level of LDH. The traditional chemotherapy treatment had the lowest efficacy, and the curative effect of single use of fludarabine is not as good as that of CEP12 negative patients, however, when using Rituximab, the efficacy could be comparable.

【Key words】 Leukemia, lymphocytic, chronic; Trisomy 12; Clinical characteristic; Prognosis; Treatment outcome

慢性淋巴细胞白血病(CLL)是以外周血和骨髓中小淋巴细胞增多为特点的一类恶性淋巴增殖性疾病,临床经过及转归存在异质性。其中,细胞遗传学是影响CLL预后的重要因素。12号染色体三体(trisomy 12,+12)既往被认为是预后中等偏差的遗传学异常,可能与疾病早期进展及转化相关^[1]。而近年来随着利妥昔单抗、氟达拉滨的广泛使用,+12 CLL预后得到改善,因此+12不再为CLL的预后不良因素^[2-3]。目前国内关于+12 CLL患者临床特征及预后特点的分析罕见。本文我们通过比较FISH检测12号染色体三体(CEP12)阳性及阴性CLL患者临床特征、疗效及预后的差异,加深对+12 CLL的认识,同时为该患者的治疗选择提供参考。

病例与方法

1. 病例资料:回顾性分析2003年5月至2015年4月我院收治且经FISH检测CEP12的330例CLL患者临床资料。诊断标准参照国际CLL工作组(IWCLL)2008版CLL诊疗指南^[4]。男223例,女107例,中位年龄58(26~86)岁。Rai分期:低危组51例,中危组176例,高危组103例;Binet分期:A期142例,B、C期188例。其中CEP12阳性患者70例,CEP12阴性患者260例。同时采用G显带法进行染色体核型分析,FISH检测染色体del(11q)、del(17p)和del(13q),PCR法检测免疫球蛋白重链(IgH)基因重排和免疫球蛋白重链可变区(IGHV)基因突变状态。147例患者有IGHV基因检测结果,定义IGHV碱基突变率 $\geq 2\%$ 为体细胞突变。

2. 治疗方案:330例患者中216例有治疗指征:CEP12阴性组166例,CEP12阳性组50例。由于年

份跨度较大,不同患者的治疗并不统一。我们按患者是否接受氟达拉滨、利妥昔单抗将其分为3组:①氟达拉滨组40例,未用利妥昔单抗;②利妥昔单抗组66例,包括用和未用氟达拉滨治疗,其中未用氟达拉滨27例,利妥昔单抗+氟达拉滨39例;③传统治疗组110例,未用利妥昔单抗及氟达拉滨,包括苯丁酸氮芥、C(H)OP(环磷酰胺±多柔比星+长春新碱+泼尼松)样方案等。

3. 疗效评价及随访:在216例接受治疗的患者中进行疗效及预后评价。疗效评价参照文献[4]标准,定义部分缓解(PR)及以上为有效。随访截止日期为2017年1月1日,中位随访54(4~288)个月。其中CEP12阳性组中位随访69(4~288)个月,CEP12阴性组中位随访52.5(4~275)个月。3例患者治疗后失访,其中CEP12阳性组1例,CEP12阴性组2例,对失访患者仅统计疗效,未纳入生存分析。主要观察指标为完全缓解(CR)率、总有效率(ORR)、无进展生存(PFS)及总生存(OS)。PFS时间定义为有症状患者自起始治疗至疾病进展或末次随访的时间。OS时间定义为患者自起始治疗至临床死亡或末次随访的时间。一线治疗定义为首次疾病进展前的治疗。诊断至起始治疗时间(TTFT)定义为自诊断到开始治疗的时间。

4. 统计学处理:采用SPSS 20.0软件进行统计分析。分类变量用例数(构成比)表示,应用 χ^2 检验或Fisher精确概率法进行组间比较,两两比较采用bonferroni法进行校正;连续变量采用中位数(范围)表示,采用Mann-Whitney *U*检验进行组间比较;采用Kaplan-Meier曲线对患者PFS及OS进行分析,组间比较采用Log-rank检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床特征:CEP12 阳性及阴性患者一般临床特征见表 1,CEP12 阳性组 LDH > 247 U/L 及肝肿大患者构成比高于 CEP12 阴性患者,其他临床特征组间比较差异均无统计学意义。

2. CEP12 阳性及阴性 CLL 患者免疫表型及合

并其他遗传学特征比较:见表 2、表 3。CEP12 阳性患者中,23.8% 的患者 FMC7 阳性,高于 CEP12 阴性患者的 12.7%;95.2% 的患者 CD23 阳性,低于 CEP12 阴性患者的 99.6%(*P* 值均 < 0.05)。遗传学特征方面,CEP12 阳性组可合并其他遗传学异常,且其中合并 del(17p)、del(11q) 等高危遗传学及染色体异常比例,与 CEP12 阴性组比较差异无统计学意义。

表 1 FISH 检测 12 号染色体三体(CEP12)阳性与阴性慢性淋巴细胞白血病患者临床特征比较

临床特征	CEP12 阳性组(70 例)	CEP12 阴性组(260 例)	统计量	<i>P</i> 值
年龄[岁, <i>M</i> (范围)]	58(36~76)	58(26~86)	-0.161	0.872
男性[例(%)]	51(72.8)	172(66.2)	1.131	0.288
ECOG≥2 分[阳性例数/总例数(%)]	2/33(6.0)	5/113(4.4)		0.656
B 症状[阳性例数/总例数(%)]	17/61(27.9)	49/214(22.9)	0.643	0.423
中位 WBC[×10 ⁹ /L, <i>M</i> (范围)]	26.69(1.20~359.31)	26.03(2.17~382.63)	-0.356	0.722
HGB < 120 g/L[阳性例数/检测例数(%)]	15/67(22.4)	48/251(19.1)	0.355	0.551
PLT < 100×10 ⁹ /L[阳性例数/检测例数(%)]	15/67(22.4)	65/251(25.9)	0.346	0.557
LDH>247 U/L[阳性例数/检测例数(%)]	26/60(43.3)	40/216(18.5)	15.892	<0.001
β ₂ 微球蛋白>2.53 mg/L[阳性例数/检测例数(%)]	19/35(54.3)	59/152(38.8)	2.800	0.094
白蛋白 < 35 g/L[阳性例数/检测例数(%)]	5/63(7.9)	14/234(6.0)		0.566
浅表淋巴结肿大[阳性例数/检测例数(%)]	44/55(80.0)	127/183(69.4)	2.470	0.116
肝肿大[阳性例数/检测例数(%)]	8/59(13.6)	9/224(4.0)		0.011
脾肿大[阳性例数/检测例数(%)]	27/62(43.5)	94/230(40.9)	0.144	0.704
IGHV 基因突变[阳性例数/检测例数(%)]	23/35(65.7)	79/112(70.5)	0.292	0.589
Rai 分期[例(%)]			5.193	0.075
低危组	6(8.6)	45(17.3)		
中危组	45(64.3)	131(50.4)		
高危组	19(27.1)	84(32.3)		
Binet 分期[例(%)]			0.001	0.974
A 期	30(42.9)	112(43.1)		
B、C 期	40(57.1)	148(56.9)		

注:ECOG 评分:美国东部肿瘤协作组体能状态评分;B 症状:发热、盗汗、体重减轻;IGHV:免疫球蛋白重链可变区

表 2 FISH 检测 12 号染色体三体(CEP12)阳性与阴性 CLL 患者免疫表型及积分比较[阳性例数/检测例数(%)]

组别	例数	免疫表型							免疫表型积分 > 3 分
		SIg ^{strong}	CD22/CD79b ^{strong}	FMC7 ⁺	CD38 ⁺	CD23 ⁺	CD5 ⁺	CD20 ⁺	
CEP12 阳性组	63	12/63(19.0)	30/63(47.6)	15/63(23.8)	16/52(30.8)	60/63(95.2)	59/63(93.6)	55/60(91.7)	50/63(79.4)
CEP12 阴性组	228	30/228(13.2)	130/228(57.0)	29/228(12.7)	44/190(23.2)	227/228(99.6)	218/228(95.6)	182/198(91.9)	193/228(84.6)
χ ² 值		1.386	1.762	4.730	1.268				1.001
<i>P</i> 值		0.239	0.184	0.030	0.260	0.033	0.512	1.000	0.317

注:CLL:慢性淋巴细胞白血病

表 3 FISH 检测 12 号染色体三体(CEP12)阳性与阴性慢性淋巴细胞白血病患者合并其他遗传学特征比较

组别	例数	FISH 其他核型异常[例(%)]				FISH 异常≥3 个 [例(%)]	染色体核型(G 显带)异常 [阳性例数/检测例数(%)]
		14q+或 del(13q)	仅 del(11q)	仅 del(17p)	同时合并 del(11q) 及 del(17p)		
CEP12 阳性组	70	26(38.6)	6(8.6)	7(8.6)	1(1.4)	10(14.3)	7/42(16.7)
CEP12 阴性组	260	117(45.0)	31(12.0)	36(13.8)	4(1.5)	11(4.2)	20/155(12.9)
χ ² 值		1.387					
<i>P</i> 值		0.239	0.430	0.396	1.000	0.005	0.883

3. 疗效:接受治疗的216例患者中,总体CR率为24.1%(52/216),ORR为63.4%(137/216)。其中,氟达拉滨组、利妥昔单抗组、传统治疗组CR率分别为35.0%(14/40)、47.0%(31/66)、6.4%(7/110),ORR分别为77.5%(31/40)、84.8%(56/66)、45.4%(50/110)。组间比较差异均有统计学意义(CR率: $\chi^2 = 42.727, P < 0.001$; ORR: $\chi^2 = 31.788, P < 0.001$),进一步两两比较结果显示,传统治疗组CR率及ORR均明显低于氟达拉滨组及利妥昔单抗组,而氟达拉滨组与利妥昔单抗组之间差异均无统计学意义。按CEP12阳性与阴性进行分层分析,结果见表4,无论是CEP12阳性患者还是CEP12阴性患者,不同治疗组疗效差异均有统计学意义(P 值均 < 0.01),进一步两两比较,CEP12阴性患者中,传统治疗组CR率及ORR均低于氟达拉滨组与利妥昔单抗组,氟达拉滨组与利妥昔单抗组之间差异无统计学意义;CEP12阳性患者中,传统治疗组及氟达拉滨组CR率及ORR明显低于利妥昔单抗组。

在不同治疗分组中比较CEP12阳性及阴性患者的疗效,氟达拉滨组中CEP12阳性患者ORR低于CEP12阴性患者(42.9%对84.8%, $P = 0.034$);而利妥昔单抗组中CEP12阳性患者ORR高于CEP12阴性患者(91.7%对81.0%),但差异无统计学意义($P = 0.306$)。

表4 FISH检测12号染色体三体(CEP12)阳性与阴性慢性淋巴细胞白血病患者不同治疗分组疗效比较

组别	例数	完全缓解		有效	
		例(%)	P 值	例(%)	P 值
CEP12阳性患者	50		0.005		< 0.001
氟达拉滨组	7	1(14.3)		3(42.9)	
利妥昔单抗组	24	11(45.8)		22(91.6)	
传统治疗组	19	1(5.3)		7(36.8)	
CEP12阴性患者	166		< 0.001		< 0.001
氟达拉滨组	33	13(39.4)		28(84.8)	
利妥昔单抗组	42	20(47.6)		34(80.9)	
传统治疗组	91	6(6.5)		43(47.2)	

4. 预后分析:进一步对213例接受治疗且完成随访的患者行预后分析,中位TTFT为20.1(95%CI 16.8~23.6)个月,中位OS时间为128(95%CI 97.1~158.8)个月,5年PFS及OS率分别为(55.5±3.8)%、(74.3±3.3)%;CEP12阴性患者中位TTFT为19.3(95%CI 15.9~23.3)个月,中位OS时间为128(95%CI 95~160.9)个月,5年PFS及OS率分别为

(56.5±4.4)%、(73.4±3.9)%;CEP12阳性患者中位TTFT为22.6(95%CI 15.4~31.7)个月,中位OS时间为118.5(95%CI 74.5~162.4)个月,5年PFS及OS率分别为(52.9±7.6)%、(74.8±6.6)%。CEP12阳性与阴性组比较,PFS($\chi^2 = 0.410, P = 0.478$)及OS($\chi^2 = 0.052, P = 0.180$)差异均无统计学意义。

讨 论

CLL是一种淋巴细胞克隆性增殖的肿瘤性疾病,多发于老年人群。+12 CLL占CLL的15%~30%,在生物学及流式免疫表型等方面一定程度有别于非+12的CLL患者^[1,5]。Escudier等^[5]于1993年总结了475例初治CLL患者临床特征,发现+12的CLL临床更具“侵袭性”,患者易出现脏器肿大,同时Binet分期也更晚。本研究我们发现CEP12阳性CLL患者LDH水平及肝肿大比例明显高于CEP12阴性患者,与上述研究一致。

CLL典型免疫表型为CD5、CD19、CD23阳性,低水平表达CD20和膜表面免疫球蛋白(sIg),而CD79b和FMC7为阴性或弱表达。典型CLL的评分 > 3 分(4~5分),而 ≤ 3 分的CLL为具有不典型的免疫表型^[6]。Anthanasiadou等^[1]在130例CLL患者中,以20%为临界值,发现+12 CLL患者FMC7阳性率高于正常细胞遗传学组、11q/17p组、del(13q)组CLL患者;Quijano等^[7]发现与正常核型CLL相比,+12 CLL中CD19、CD20、CD22/CD79b、CD38、sIg平均荧光强度均更高。而我们的数据显示,CEP12阳性组FMC7阳性率更高,同时免疫表型积分 > 3 分的比例也相对减低(79.4%对84.6%, $P = 0.317$),基本与上述结论相符,也证实了+12 CLL免疫表型的不典型性。此外,2008年Tam等^[8]通过定量分析510例CLL患者,发现+12 CLL CD20表达均明显强于其他CLL患者。

随着对CLL异质性的了解,对CLL患者按照是否合并高危因素及体能状态应个体化对待^[6,9-11]。2017年Voorhies及Stephens^[9]列出的高危因素包括:IGHV未突变状态、del(17p)、del(11q)以及染色体复杂核型。既往曾有学者考虑+12可能与疾病进展相关,对于CLL治疗选择具有意义^[1,5]。2016年CLL8临床试验^[12]应用FCR(氟达拉滨+利妥昔单抗)治疗+12伴IGHV突变CLL患者,无复发患者长期随访的生存曲线呈现平台趋势,从而推翻了过去+12可能与预后不良相关概念。2016年国际CLL协作组提出的CLL-IPI评价系统^[2]得出5个与OS密

切相关的因素:del(17p)和(或)TP53 突变,IGHV 未突变, β_2 微球蛋白 >3.5 mg/L,Binet 分期为 B、C 期,年龄 >65 岁,并据此进行预后分层,分出低危、中危、高危、极高危 CLL 患者,5 年 OS 率依次 93.2%、79.4%、63.6%、23.3%,亦未发现 CEP12 对预后存在不良影响。结合我们的资料,CEP12 阳性 CLL 患者 PFS 及 OS 时间与 CEP12 阴性患者差异均无统计学意义。疗效方面,CEP12 阳性患者中,氟达拉滨组的 CR 率为 14.3%(1/7),ORR 为 42.9%(3/7),尽管受例数限制,上述数据可能不完全准确,但与之前李菲等^[13]报道的 FC(氟达拉滨+环磷酰胺)方案疗效一致(CR 率为 19.4%,ORR 为 51.6%)。Tam 等^[8]单用利妥昔单抗治疗 14 例+12 CLL 患者,93%(13/14) 患者有效,而正常核型组患者利妥昔单抗治疗的有效率仅为 73%(30/41),推测+12 CLL 对利妥昔单抗高反应可能受到 CD20 强表达影响。而本组资料中,CEP12 阳性患者未用利妥昔单抗时,ORR 低于 CEP12 阴性患者,但利妥昔单抗组 CEP12 阳性患者 ORR 高于 CEP12 阴性患者,虽然差异无统计学意义。据此,我们推测对 CEP12 阳性利妥昔单抗也可能存在高反应,同时,亦在一定程度提示在 CEP12 阳性患者中应用利妥昔单抗或许获益更大。但这一推测尚需增加样本量进一步验证。此外,我们的资料中纳入极少数合并 del(17p)的患者,但由于例数较少,并未对所得结论产生影响。由于 del(17p)明确为利妥昔单抗无法克服的不良预后因素^[2,12],以上在 CEP12 阳性患者中通过利妥昔单抗获益的推荐,并不完全适用于同时伴 del(17p)及 P53 突变的 CEP12 阳性患者。

总之,CEP12 阳性 CLL 患者起病肿瘤负荷更大,且更易出现肝肿大;免疫表型更具不典型性,同时可合并其他遗传学异常。治疗上,在 CEP12 阳性不合并高危因素的人群中,利妥昔单抗及氟达拉滨较传统治疗均能够提高疗效,且一线治疗含利妥昔单抗有可能获益更大。由于本研究为单中心回顾性资料,尚需进一步通过多中心、大样本、前瞻性研究加以验证。

参考文献

[1] Athanasiadou A, Stamatopoulos K, Tsompanakou A, et al. Clinical, immunophenotypic, and molecular profiling of trisomy 12 in chronic lymphocytic leukemia and comparison with other karyotypic subgroups defined by cytogenetic analysis [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2006, 168(2):109-119. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2006.02.001.

- [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] Amaya-Chanaga CI, Rassenti LZ. Biomarkers in chronic lymphocytic leukemia: Clinical applications and prognostic markers [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2016, 29(1):79-89. DOI: 10.1016/j.beha.2016.08.005.
- [4] 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.
- [5] Escudier SM, Pereira-Leahy JM, Drach JW, et al. Fluorescent in situ hybridization and cytogenetic studies of trisomy 12 in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 1993, 81(10):2702-2707.
- [6] 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.
- [7] Quijano S, López A, Rasillo A, et al. Impact of trisomy 12, del(13q), del(17p), and del(11q) on the immunophenotype, DNA ploidy status, and proliferative rate of leukemic B-cells in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2008, 74(3):139-149. DOI: 10.1002/cyto.b.20390.
- [8] Tam CS, Otero-Palacios J, Abruzzo LV, et al. Chronic lymphocytic leukaemia CD20 expression is dependent on the genetic subtype: a study of quantitative flow cytometry and fluorescent in-situ hybridization in 510 patients [J]. *Br J Haematol*, 2008, 141(1):36-40. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07012.x.
- [9] Voorhies BN, Stephens DM. What is optimal front-line therapy for chronic lymphocytic leukemia in 2017? [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2017, 18(2):12. DOI: 10.1007/s11864-017-0450-8.
- [10] Davids MS. How should we sequence and combine novel therapies in CLL? [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2017, 2017(1):346-353. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.346.
- [11] 范磊,徐卫,李建勇. 慢性淋巴细胞白血病诊断和治疗指南解读 [J]. *临床内科杂志*, 2014, 31(10):718-720. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2014.10.025.
- [12] Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial [J]. *Blood*, 2016, 127(2):208-215. DOI: 10.1182/blood-2015-06-651125.
- [13] 李菲,李增军,易树华,等. FC 与 FCR 方案治疗慢性淋巴细胞白血病的临床回顾性分析 [J]. *中国肿瘤临床*, 2014, 41(9):566-570. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.20140165.

(收稿日期:2017-12-13)

(本文编辑:刘爽)