

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(2022年版)

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 中国慢性淋巴细胞白血病工作组

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,南京210029, Email: lijianyonglm@126.com; 邱录贵,中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),实验血液学国家重点实验室,国家血液系统疾病临床医学研究中心,细胞生态海河实验室,天津 300020, Email: qiulg@ihcams.ac.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.05.001

The guidelines for diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma in China(2022)

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, State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China, Email: qiulg@ihcams.ac.cn

近年来,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,特别是新药治疗领域取得了巨大进展。为提高我国临床医师对CLL/SLL的诊断、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中国CLL/SLL的诊断与治疗指南(2018年版)^[1]进行了修订,制订了本版指南。

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 $\geq 5 \times 10^9/L$,且持续 ≥ 3 个月(如具有典型的CLL免疫表型、形态学等特征,时间

长短对CLL的诊断意义不大);②外周血涂片特征性地表现为小的、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 $\leq 5\%$;③外周血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、CD22及CD79b的表达水平低于正常B细胞(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^[2-5]。SLL与CLL是同一种疾病的不同表现,约20%的SLL进展为CLL。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):指健康个体外周血存在低水平的单克隆 B 淋巴细胞^[4-6]。诊断标准:①B 细胞克隆性异常;②外周血单克隆 B 淋巴细胞 $< 5 \times 10^9/L$;③无肝、脾、淋巴结肿大(淋巴结长径 $< 1.5 \text{ cm}$);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 3 型:CLL 样表型、不典型 CLL 样表型和非 CLL 样表型。对于后两者需全面检查,如影像学、骨髓活检等,以排除外周血受累的非霍奇金淋巴瘤。对于 CLL 样表型 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 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、血清乳酸脱氢酶 (LDH)、 β_2 -微球蛋白 (β_2 -MG)、胸苷激酶 1 (TK1) 等临床和实验室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),两种分期均仅需体检和简单实验室检查,无需进行超声、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及进展速度,而目前大多数患者诊断时处于疾病早期。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+白细胞介素 2 (IL-2) 刺激的染色体核型分析,荧光原位杂交 (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]^[7-8]。IGHV 无突变的 CLL 患者预后较差;使用 VH3-21 的患者如属于 B 细胞受体 (BCR) 同型模式 2 亚群,则无论 IGHV 突变状态如何,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^[9]。CLL-IPI 通过纳入 TP53 缺失和 (或) 突变、IGHV 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。

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 $\geq 100 \text{ g/L}$, 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 $\geq 100 \text{ g/L}$, 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 $< 100 \text{ g/L}$ 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 \pm 淋巴结肿大
III 期	MBC $\geq 5 \times 10^9/L$ + HGB $< 110 \text{ g/L}$ \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

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

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	$> 3.5 \text{ mg/L}$	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

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(MCL)、白血病期的边缘区淋巴瘤(尤其是脾边缘区淋巴瘤)、淋巴浆细胞淋巴瘤(LPL),它们也可表达CD5,但大多不表达CD23(特别是边缘区淋巴瘤)。具体参照《B细胞慢性淋巴增殖性疾病诊断与鉴别诊断中国专家共识(2018年版)》^[10]。

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)或有症状的脾肿大。

3. 巨块型淋巴结肿大(如最长直径 > 10 cm)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。如初始淋巴细胞 $< 30 \times 10^9/L$,不能单凭LDT作为治疗指征。

5. CLL/SLL导致的有症状的脏器功能异常(如:皮肤、肾、肺、脊柱等)。

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体能状态评分 ≥ 2 分;不能进行常规活动)。③无感染证据,体温 > 38.0 °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等;⑥血清 β_2 -MG;⑦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;⑧常规染色体核型分析(CpG寡核苷酸+IL-2刺激);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,建议开展二代测序检测基因突变,以帮助判断预后和指导治疗;感染筛查:乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒、EB病毒等检测。

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(怀疑有溶血时必须做);心电图、超声心动图检查;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^[11-16]

根据TP53缺失和(或)突变、年龄及身体状况进行分层治疗。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。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)身体状况良好(包括体力活动尚可、肌酐清除率 ≥ 70 ml/min及CIRS评分 ≤ 6 分)的患者:优先推荐:伊布替尼、泽布替尼、氟达拉滨+环磷酰胺+利妥昔单抗(用于IGHV有突变且年龄 < 60 岁的患者)、苯达莫司汀+利妥昔单抗(用于IGHV有突变且年龄 ≥ 60 岁的患者)。其他推荐:奥布替尼、维奈克拉+利妥昔单抗/奥妥珠单抗、氟达拉滨+利妥昔单抗、氟达拉滨+环磷酰胺。

(2)身体状况欠佳的患者:优先推荐:伊布替尼、泽布替尼、苯丁酸氮芥+利妥昔单抗/奥妥珠单抗。其他推荐:奥布替尼、维奈克拉+利妥昔单抗/奥妥珠单抗、奥妥珠单抗、苯丁酸氮芥、利妥昔单抗。

2. 伴del(17p)/TP53基因突变CLL患者的治疗方案推荐:

优先推荐:伊布替尼、泽布替尼、奥布替尼。其他推荐:维奈克拉+利妥昔单抗/奥妥珠单抗、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^[17-21]

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。

1. 无del(17p)/TP53基因突变患者:

(1) 身体状态良好的患者: 优先推荐: 伊布替尼、泽布替尼、奥布替尼。其他推荐: 氟达拉滨+环磷酰胺+利妥昔单抗(年龄<60岁)、苯达莫司汀+利妥昔单抗、维奈克拉+利妥昔单抗/奥妥珠单抗、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。

(2) 身体状态欠佳的患者: 优先推荐: 伊布替尼、泽布替尼、奥布替尼。其他推荐: 苯丁酸氮芥+利妥昔单抗/奥妥珠单抗、维奈克拉+利妥昔单抗/奥妥珠单抗、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。

2. 伴del(17p)/TP53基因突变患者:

优先推荐: 伊布替尼、泽布替尼、奥布替尼、维奈克拉+利妥昔单抗/奥妥珠单抗。其他推荐: 大剂量甲泼尼龙+利妥昔单抗、来那度胺+利妥昔单抗。

(五) 维持治疗

1. 一线治疗(免疫化疗)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(推荐小剂量)进行维持治疗。

原来使用伊布替尼、泽布替尼、奥布替尼等BTK抑制剂治疗者, 持续治疗。

2. 二线治疗后维持: 免疫化疗取得CR或PR后, 使用来那度胺(推荐小剂量)进行维持治疗。

原来使用伊布替尼、泽布替尼、奥布替尼等BTK抑制剂治疗者, 持续治疗。

3. 应用BTK抑制剂单药治疗原则上需要持续治疗。如果患者因不能耐受、经济或其他原因需要停止治疗, 建议在停药前桥接免疫化疗, 以防疾病反弹。桥接治疗的疗程依据患者前期BTK抑制剂治疗的时间、缓解深度及耐受性等综合确定。

(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, 在国外上市的药物包括阿卡替尼(Acalabrutinib)、艾代拉利司(Idelalisib)、杜韦利西布(Duvelisib)等。以BTK抑制剂为基础的有限期的治疗正在临床探索中。此外, 嵌合抗原受体T细胞免疫疗法在复发/难治CLL临床试验中显示出一定的疗效。

(七) 造血干细胞移植

自体造血干细胞移植有可能改善患者的无进展生存, 但并不延长总生存期, 不推荐采用。异基因造血干细胞移植目前仍是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BTK抑制剂、BCL-2抑制剂等小分子靶向药物的使用, 异基因造血干细胞移植的地位和使用时机有所变化。适应证: 难治患者和CLL克隆相关Richter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, 应进行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)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): 外周血幼稚淋巴细胞比例增加(>10%~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。

(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: 可选用免疫化疗[R-DA-EPOCH、R-HyperCVAD(A方案)、R-CHOP]±维奈克拉或±BTK抑制剂、PD-1单抗±BTK抑制剂、参加临床试验等方案, 如取得缓解, 尽可能进行异基因造血干细胞移植, 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)至IgG>5 g/L以提高机体非特异性免疫力。

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》^[22]进行预防和治疗。

3. 免疫性血细胞减少:

(1)糖皮质激素是一线治疗,无效的患者可选择行IVIG、利妥昔单抗、环孢素A及脾切除等治疗。

(2)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。采用维奈克拉治疗的患者应进行TLS危险分级并予以相应的预防措施。

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;骨髓未恢复的CR(CRi):除骨髓未恢复正常外,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):BCR信号通路的小分子抑制剂如BTK抑制剂和PI3Kδ抑制剂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 $<1\times 10^{-4}$ 。初步疗效评估为CR的患者应进行骨髓穿刺及活检检查。骨髓检查时机:化疗或化学免疫治疗方案结束后治疗2个月;BTK抑制剂需要持续治疗的患者,应在患者达到最佳反应至少2个月后。骨髓活检是确认CR的必要检查,对于其他条件符合CR而免疫组织化学显示存在CLL细胞组成的淋巴小结的患者,评估为结节性部分缓解(nPR)。SLL疗效评估参照2014 Lugano淋巴瘤疗效评估标准^[23]。

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。由于BTK抑制剂需要长期治疗至疾病进展或不能耐受,因此患者在BTK抑制剂治疗期间应定期进行随访,包括每1~3个月行血细胞计数,肝、脾、淋巴结触诊检查及BTK抑制剂相关不良反应监测等。此外还应特别注意第二原发肿瘤的出现。

(执笔:徐卫、易树华)

(主审:李建勇、邱录贵)

参加指南讨论的专家(按专家所在单位拼音首字母排列):安徽省立医院(丁凯阳);北京大学人民医院血液病研究所(杨申森);重庆医科大学附属第一医院(刘林);福建医科大学附属协和医院(王少元);贵州医科大学第一附属医院(王季石);哈尔滨血液肿瘤研究所(马军);河北医科大学第四医院(刘丽宏);河南省肿瘤医院(周可树);华中科技大学附属同济医院(固剑峰);吉林大学第一医院(白鸥);昆明医科大学附属第一医院(曾云);南昌大学第一附属医院

表3 慢性淋巴细胞白血病(CLL)的疗效标准

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	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

(李菲);南方医科大学附属南方医院(冯茹);南京医科大学第一附属医院(李建勇、徐卫);上海交通大学医学院附属瑞金医院(糜坚青);山东省立医院(王欣);山西省肿瘤医院(苏丽萍);苏州大学附属第一医院(黄海雯);浙江大学医学院附属第一医院(金洁);中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)(邱录贵、易树华);中国医科大学附属盛京医院(杨威);中南大学湘雅二医院(彭宏凌)

参考文献

- [1] 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. 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)[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(5): 353-358. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.05.001.
- [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. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL [J]. *Blood*, 2018, 131(25): 2745-2760. 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] Yi S, Yan Y, Jin M, et al. High incidence of MYD88 and KMT2D mutations in Chinese with chronic lymphocytic leukemia [J]. *Leukemia*, 2021, 35(8):2412-2415. DOI: 10.1038/s41375-021-01124-5.
- [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] 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. B细胞慢性淋巴增殖性疾病诊断与鉴别诊断中国专家共识(2018年版)[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(5): 359-365. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.05.002.
- [11] 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.
- [12] Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(26):2517-2528. DOI: 10.1056/NEJMoa1812836.
- [13] Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(5):432-443. DOI: 10.1056/NEJMoa1817073.
- [14] Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(23):2225-2236. DOI: 10.1056/NEJMoa1815281.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] O'Brien S, Furman RR, Coutre S, et al. Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience [J]. *Blood*, 2018, 131(17):1910-1919. DOI: 10.1182/blood-2017-10-810044.
- [18] Xu W, Yang S, Zhou K, et al. Treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with the BTK inhibitor zanubrutinib: phase 2, single-arm, multicenter study [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1):48. DOI: 10.1186/s13045-020-00884-4.
- [19] 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.
- [20] Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(12):1107-1120. DOI: 10.1056/NEJMoa1713976.
- [21] 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.
- [22] 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]. 中华血液学杂志, 2013, 34(11): 988-993. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.11.019.
- [23] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(27):3059-3068. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.

(收稿日期:2022-03-18)

(本文编辑:律琦)