

氟达拉滨和环磷酰胺联合利妥昔单抗 (FCR方案)一线治疗慢性淋巴细胞 白血病43例临床分析

王婷玉 易树华 王轶 吕瑞 王齐 邓书会 隋伟薇 傅明伟 黄文阳 刘薇
安刚 赵耀中 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,天津 300020

通信作者:邱录贵,Email:qiulg@ihcams.ac.cn

【摘要】 目的 探讨FCR方案(氟达拉滨+环磷酰胺+利妥昔单抗)一线治疗慢性淋巴细胞白血病(CLL)的疗效。方法 回顾性分析2004年5月至2017年12月一线应用FCR方案治疗的43例CLL患者的临床资料。结果 ①43例CLL患者中,男31例,女12例,接受FCR方案治疗时中位年龄58(36~72)岁;8例患者伴B症状,外周血中位淋巴细胞计数 $26(3\sim 550)\times 10^9/L$,IGHV基因未突变62.1%(18/29),P53基因缺失14.0%(6/43),RB1基因缺失18.6%(8/43),12号染色体三体占25.6%(11/33),ATM基因缺失16.7%(7/42)。全部患者FCR方案中位疗程数为4(2~6)个。②全部43例患者的总体反应率(ORR)为88.4%(38/43),完全缓解(CR)20例(46.5%),部分缓解(PR)18例(41.9%),疾病稳定(SD)4例(9.3%),疾病进展(PD)1例(2.3%);7例(16.3%)患者获得微小残留病(MRD)阴性。③中位随访51(6~167)个月,中位无进展生存(PFS)时间为67(29~105)个月,中位总生存(OS)时间未达到,5年PFS率为 $(62.1\pm 8.6)\%$,10年PFS率为 $(31.0\pm 14.3)\%$,5年OS率为 $(70.5\pm 8.3)\%$,10年OS率为 $(51.3\pm 13.8)\%$ 。疗程数 <4 为影响OS的不良预后因素,P53基因缺失、疗程数 <4 为影响PFS的不良预后因素($P<0.001$),且在多因素分析中仍具有预后意义[P53基因缺失: $HR=7.65(95\%CI\ 1.74\sim 33.60),P=0.007$;疗程数 <4 : $HR=3.75(95\%CI\ 1.19\sim 11.80),P=0.025$]。④18例(41.9%)患者于化疗后发生2~3级感染,19例(44.2%)发生3~4级血液学不良反应,1例(2.3%)患者发生肿瘤溶解综合征,所有不良反应经对症处理均恢复。结论 FCR方案一线治疗CLL的治疗反应及远期生存较理想,不良反应可接受。

【关键词】 白血病,淋巴细胞,慢性; 氟达拉滨; 环磷酰胺; 利妥昔单抗; 治疗结果

基金项目:国家自然科学基金(81970187);中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2019-I2M-2-009、2017-I2M-3-018)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.07.003

Clinical analysis of fludarabine and cyclophosphamide combined with rituximab in the first-line treatment of 43 cases of chronic lymphoblastic leukemia

Wang Tingyu, Yi ShuHua, Wang Yi, Lyu Rui, Wang Qi, Deng Shuhui, Sui Weiwei, Fu Mingwei, Huang Wenyang, Liu Wei, An Gang, Zhao Yaozhong, Qiu Lugui

State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Qiu Lugui, Email: qiulg@ihcams.ac.cn

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy of fludarabine and cyclophosphamide combined with rituximab (FCR) in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). **Methods** The clinical data of 43 enrolled patients from May 2004 to December 2017 were analyzed the efficacy and survival results. **Results** A total of 43 patients with 31 males and 12 females, and the median age was 58 years old (range 36 to 72) before treatment. There were 8 patients with symptom B. The median number of peripheral blood lymphocyte was $26(3\sim 550)\times 10^9/L$. IGHV unmutated was detected in 62.1% (18/29) patients, P53 deletion in 14% (6/43) patients, RB1 deletion in 18.6% (8/43) patients, Trisomy 12

in 25.6% (11/33) patients, ATM deletion in 16.7% (7/42) patients, respectively. The median number of treatment courses administered was 4 (range 2–6). Twenty patients obtained CR (46.5%), 18 patients obtained PR, 4 patients were SD, 1 patient was PD. The overall response rate (ORR) was 88.37%. Seven patients obtained MRD negative. After the median follow-up time of 51 (6–167) months, median PFS was 67 (29–105) months, median OS was not reach, 5-year PFS was (62.1±8.6)%, 10-year PFS was (31±14.3)%, 5-year OS was (70.5±8.3)%, and 10-year OS was (51.3±13.8)%. Less than 4 courses predicted adverse OS ($P < 0.05$). P53 deletion and less than 4 courses were associated with poor PFS ($P < 0.001$), and the prognostic value still remained after multivariate analysis [$HR = 7.65$ (95% CI 1.74–33.60), $P = 0.007$; $HR = 3.75$ (95% CI 1.19–11.80), $P = 0.025$]. Eighteen patients (41.9%) appeared grade 2–3 infection after chemotherapy, and 19 patients (44.2%) appeared grade 3–4 hematological adverse reactions. One patient (2.3%) was developed tumor lysis syndrome. All adverse reactions were controlled or recovered spontaneously. **Conclusion** Previously untreated CLL patients treated with FCR had a high response rate and good survival rate, which is an important treatment choice for fit patients.

【Key words】 Leukemia, lymphocytic, chronic; Fludarabine; Cyclophosphamide; Rituximab; Treatment outcome

Fund program: Natural Science Foundation of China (81970187); Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) Innovation Fund for Medical Sciences (CIFMS) (CAMS-2019-I2M-2-009, CAMS-2017-I2M-3-018)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.07.003

慢性淋巴细胞白血病(CLL)是一种共表达CD5和CD23、形态单一的成熟小B淋巴细胞惰性肿瘤,中位发病年龄72岁,西方国家的年发病率为4.75/10万,亚洲国家(地区)的年发病率为1.06/10万^[1]。CLL的治疗历经了细胞毒化疗(包含苯丁酸氮芥、氟达拉滨、环磷酰胺)、FCR方案(氟达拉滨+环磷酰胺+利妥昔单抗)和苯达莫司汀联合利妥昔单抗的免疫化疗阶段,目前已步入小分子靶向药物的新药时代。在治疗方式的发展过程中,CLL的疗效逐步提高,生存时间进一步延长。免疫化疗在小分子靶向药物出现之前在CLL一线治疗中起着举足轻重的作用,CLL8临床研究^[2]奠定了FCR方案作为年轻具有治疗指征的体能状态良好CLL患者的一线治疗推荐,即使是在新药时代,对于年轻、体能状态良好、无TP53基因异常、IGHV基因突变型的CLL患者仍是一线治疗选择。本研究对我中心以FCR方案一线治疗的43例CLL患者进行回顾性分析,旨在探讨FCR方案一线治疗CLL的疗效。

病例与方法

1. 病例:本研究纳入2004年5月至2017年12月期间在我院淋巴瘤中心接受FCR方案一线治疗的43例CLL患者。根据2001年版WHO淋巴瘤分类标准以及国际慢性淋巴细胞白血病工作组(iwCLL)2008指南^[3]进行诊断,所有患者均进行骨髓或外周血流式细胞术免疫分型、骨髓病理形态学及免疫组化检查。

2. 治疗方案:氟达拉滨25 mg·m⁻²·d⁻¹,第1~3天

静脉滴注;环磷酰胺250 mg·m⁻²·d⁻¹,第1~3天静脉滴注;利妥昔单抗375 mg/m²,氟达拉滨和环磷酰胺前1天静脉滴注;每疗程28 d。

3. 疗效评价:参照iwCLL2008指南^[3]进行疗效评价,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)、复发。

4. 随访:通过电话联系方式进行随访。随访截止时间为2020年6月1日。总生存(OS)期定义为诊断之日至患者死亡或随访截止日期的间隔时间。无进展生存(PFS)期定义为患者开始接受治疗之日至任何原因所致复发、死亡或随访截止的间隔时间。

5. 统计学处理:统计学处理:采用SPSS软件进行数据分析。采用Kaplan-Meier生存法绘制生存曲线。不同预后因素的生存差异比较采用Log-rank检验。采用Cox回归模型进行PFS、OS的多因素分析并进行似然比检验。双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者临床特征:43例患者中,男31例,女12例,开始FCR方案治疗时中位年龄为58(36~72)岁。43例患者中,脾大25例(轻度脾大5例,中度脾大12例,巨脾8例),行脾切除术者1例。初诊血常规(中位数):WBC 30.1(3.7~561.1)×10⁹/L,淋巴细胞计数26(3~550)×10⁹/L, HGB 110(51~168)g/L, PLT 150(41~323)×10⁹/L。Binet分期:A期4例(9.3%),B期23例(53.5%),C期16例(37.2%);

Rai分期:0期1例(2.3%), I期8例(18.6%), II期13例(30.2%), III期14例(32.6%), IV期7例(16.3%)。IGHV基因突变型占37.9%(11/29), IGHV基因未突变型占62.1%(18/29)。荧光原位杂交技术(FISH)检测P53基因缺失6例(14.0%), RB1基因缺失8例(18.6%), 12号染色体三体占25.6%(11/33), ATM基因缺失16.7%(7/42)。13例患者中位外周血CLL细胞比例为0.89(0.46~0.97), 34例患者中位骨髓CLL细胞比例为0.650(0.080~0.960)。8例患者伴有B症状(发热、盗汗、体重减轻)。

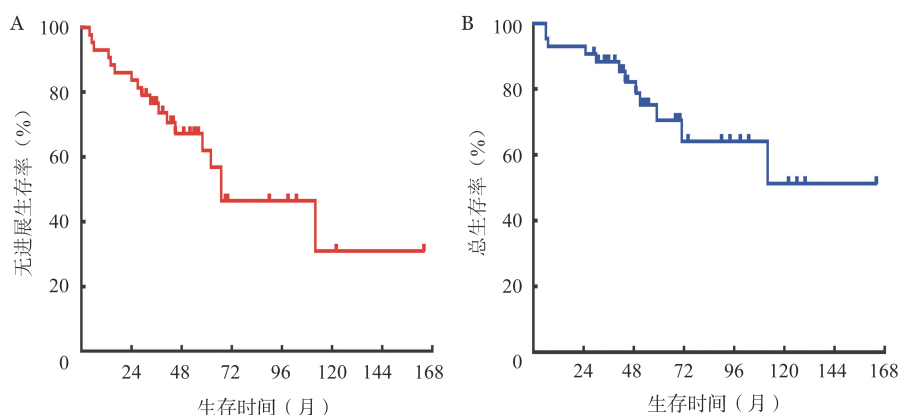
2. 治疗反应:43例CLL患者完成FCR方案化疗的中位疗程数为4(2~6)个,其中31例(72.1%)疗程数 \geq 4个,12例(27.9%)完成6个疗程。疗程数 $<$ 6个患者中有12例因化疗后骨髓明显抑制而减少1~2疗程,其他19例患者因个人原因中断治疗。43例患者中CR 20例(46.5%), PR 18例(41.9%), SD 4例, PD 1例, 总体反应率(ORR)为88.4%(38/43);完成2疗程(43例)、完成4疗程(34例)患者的CR率分别为16.3%(7/43)、47.1%(16/34)($P=0.004$);完成6疗程(12例)患者的CR率为85.7%(12/14),与完成4疗程组CR率差异有统计学意义($P=0.040$)。7例(16.3%)患者(均为CR)获得MRD阴性,CR患者的MRD阴性率为35%(7/30),完成4、6疗程患者的骨髓MRD转阴率分别为17.6%(6/34)、35.7%(5/14)($P=0.001$)。

3. 随访和预后:43例患者中位随访时间为51(6~167)个月,18例发生复发/进展,其中4例发生Richter转化,2例发生第二肿瘤(Ph⁺急性淋巴细胞白血病、骨髓转移腺癌各1例),死亡12例。中位PFS期为67(29~105)个月,中位OS未达到。5年PFS率为(62.1 \pm 8.6)%,10年PFS率为(31.0 \pm

14.3)%,5年OS率为(70.5 \pm 8.3)%,10年OS率为(51.3 \pm 13.8)%.生存曲线见图1。

对Rai分期、Binet分期、血清LDH水平、 β_2 微球蛋白、IGHV基因未突变、RB1基因缺失、ATM基因缺失、12号染色体三体、P53基因缺失、完成4疗程化疗、完成5疗程化疗、疗程数 $<$ 4、诱导化疗结束骨髓MRD阴性进行单因素预后因素分析,结果显示疗程数 $<$ 4为影响OS的不良预后因素,P53基因缺失、疗程数 $<$ 4为影响PFS的不良预后因素(详见表1),且在多因素分析中仍具有预后意义[P53基因缺失: $HR=7.65$ (95%CI 1.74~33.60), $P=0.007$;疗程数 $<$ 4: $HR=3.75$ (95%CI 1.19~11.80), $P=0.025$]。共有29例患者进行IGHV高突变分析,其中IGHV突变型11例(1例同时合并17p-),IGHV未突变型18例。IGHV突变型患者的5年PFS率、OS率分别为(70.1 \pm 14.7)%、(79.5 \pm 13.1)%,IGHV未突变型患者的5年PFS率、OS率分别为(36.5 \pm 14.7)%、(48.1 \pm 14.5)%,差异均无统计学意义($\chi^2=3.181$, $P=0.075$; $\chi^2=0.703$, $P=0.402$)。因回顾性资料数据欠缺,仅对19例患者进行了CLL-IPI评分,其中低危患者2例、中危患者6例、高危患者7例、极高危患者3例,5年OS率分别为100.0%、(83.3 \pm 15.2)%、(44.4 \pm 22.2)%、0($\chi^2=15.35$, $P=0.002$)。细胞遗传学无异常(14例)、伴P53基因缺失(6例)、伴ATM基因缺失(6例)、单独RB1基因缺失(5例)、单独12号染色体三体(3例)、单独IGH重排(6例)患者的5年OS率分别为(67.3 \pm 16.0)%、(50.0 \pm 20.4)%、(83.3 \pm 15.2)%、(80.0 \pm 17.9)%、100.0%、(53.3 \pm 24.8)%($\chi^2=5.274$, $P=0.383$)。

4. 治疗相关不良反应:43例患者中有18例(41.9%)化疗后发生2~3级感染,包括细菌感染



FCR方案:氟达拉滨+环磷酰胺+利妥昔单抗;A:无进展生存曲线;B:总生存曲线

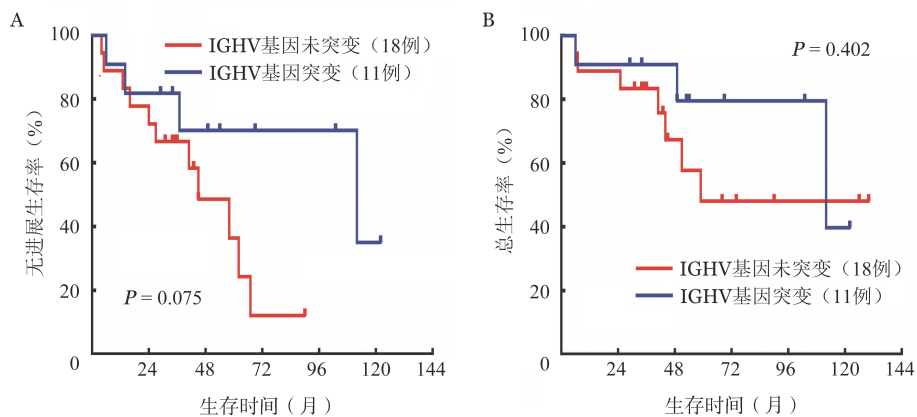
图1 43例接受FCR方案一线治疗慢性淋巴细胞白血病患者的生存曲线

18例、真菌感染5例,中性粒细胞减少性发热3例、病毒感
染2例;共19例(44.2%)患者发生3~4级血液学不良反
应,其中粒细胞减少12例(3级7例、4级5例),血小板减少4例(3级3例、4级1例),贫血3例

表1 43例接受FCR方案一线治疗慢性淋巴细胞白血病患者生存相关变量单因素Kaplan-Meier分析结果

因素	例数	5年PFS			5年OS		
		率(%)	χ^2 值	P值	率(%)	χ^2 值	P值
Rai分期			0.040	0.841			
2~4	34	58.2±10.0			62.3±10.1		
0~1	9	77.8±13.9			100.0±0.0		
Binet分期			0.067	0.795		0.283	0.595
B+C	39	60.5±9.3			66.9±9.2		
A	4	75.0±21.7			100.0±0.0		
LDH			1.700	0.192		0.656	0.418
≥247 U/L	16	48.6±12.8			67.5±12.1		
<247 U/L	23	76.5±9.5			74.8±11.2		
β_2 微球蛋白			0.646	0.422		0.046	0.831
>3.5 mg/L	16	40.1±15.2			47.3±14.9		
≤3.5 mg/L	11	81.8±11.6			100.0±0.0		
IGHV基因突变状态			3.181	0.074		0.703	0.402
未突变	18	36.5±14.7			48.1±14.5		
突变	11	70.1±14.7			79.5±13.1		
RB1基因缺失			0.628	0.428		0.775	0.379
阳性	8	72.9±16.5			87.5±11.7		
阴性	35	60.3±9.6			67.5±9.4		
ATM基因缺失			1.585	0.208		2.592	0.107
阳性	7	47.6±22.5			71.4±17.1		
阴性	35	66.3±9.3			73.8±9.0		
12号染色体三体			0.007	0.934		0.011	0.916
阳性	11	54.5±15.0			72.7±13.4		
阴性	22	65.0±12.2			71.2±12.6		
P53基因缺失			29.414	<0.001		2.801	0.094
阳性	6	16.7±15.2			50.5±20.4		
阴性	37	70.0±9.0			74.1±8.8		
疗程数比较1			0.252	0.616		0.748	0.387
疗程数4	11	68.2±15.8			72.9±16.5		
疗程数5~6	20	83.6±8.8			94.4±5.4		
疗程数比较2			16.007	<0.001		9.930	0.002
疗程数<4	12	16.7±14.4			29.2±16.2		
疗程数4~6	31	78.7±7.9			87.1±7.0		
化疗后骨髓MRD			0.001	0.980		0.087	0.768
阳性	18	58.5±12.2			72.4±12.2		
阴性	6	62.5±21.3			83.3±15.2		

注:FCR方案:氟达拉滨+环磷酰胺+利妥昔单抗;MRD:微小残留病;PFS:无进展生存;OS:总生存



FCR方案:氟达拉滨+环磷酰胺+利妥昔单抗;A:无进展生存曲线;B:总生存曲线

图2 IGHV基因突变、未突变慢性淋巴细胞白血病患者FCR方案一线治疗后生存曲线

(3级2例、4级1例)。1例患者发生肿瘤溶解综合征。所有不良反应经对症处理后均恢复。

讨 论

CLL作为一种惰性的小B细胞淋巴瘤,有1/3的CLL患者诊断后终生不需要接受治疗,1/3的患者在诊断后经一段时间观察后开始治疗,还有1/3的患者诊断时具备治疗指征需要立即接受治疗^[4]。作为一种惰性肿瘤,CLL患者的治疗目标在于控制肿瘤、缓解疾病、延长生存、提高生存质量。在免疫化疗时代,FCR方案是年轻、体能良好CLL患者的首选推荐方案。在CLL8临床研究^[5]中FCR组ORR为90%,CR率为44%,中位随访5.9年,FCR组中位PFS 56.8月,中位OS未达到,获得了在免疫化疗时代较之于其他CLL一线治疗方案^[6-9]更佳的治疗反应率和生存结果。本组CLL患者获得与CLL8临床研究^[5]相近的治疗反应率(ORR 88.37%,CR 46.5%)和生存结果(中位随访51个月,中位PFS超过5年,中位OS未达到,10年OS率51.3%)。我们的研究中包含Richter转化的第2肿瘤发生率13.9(6/43),与CLL8临床研究^[5]中13.1%的发生率接近。可以看到FCR方案在真实世界中针对年轻耐受性好的初诊CLL患者也能到达很好的疗效。但因FCR方案存在较明显的骨髓抑制,导致血液学毒性发生率较高,在CLL8临床研究^[2]中FCR组3~4级血液学毒性的发生率为56%(中性粒细胞减少34%,血小板减少7%,贫血5%)。3~4级感染发生率为25%(非特指性感染21%,细菌感染3%,真菌感染<1%)。本研究中44.2%的患者发生3~4级血液学不良反应,32.6%的患者发生3级感染,无4级感染发生,治疗相关毒性与CLL8临床研究相当。

FCR方案对CLL患者有很好的疗效,对12号染色体三体的患者效果尤其好,在CLL8研究^[4]和本研究中都达到了接近临床治愈的疗效。但FCR方案不能克服P53基因缺失的不良预后因素,在CLL8临床研究^[5]中FCR方案组P53基因缺失亚组中位生存仅11.3月,IGHV突变型伴有P53缺失的患者中位OS期也仅14.3个月。我们的研究中P53基因缺失的患者PFS期为13个月,明显短于无P53基因缺失的患者(PFS 112个月, $P=0.000$),两者的OS期分别为112、25个月($P=0.094$),在OS中的差异未达到统计学意义,可能与本研究总的样本数量偏少有关。不同细胞遗传学分组的OS比较差异也未达到统计学意义,同样也可能存在上述原因。在免疫化

疗时代,作为预后极高危的P53缺失的CLL患者缺乏有效的治疗手段,中位生存时间仅不足2年,进入新药时代后,以Bruton酪氨酸激酶(BTK)抑制剂为代表的的小分子靶向药物显著改善了伴P53基因缺失CLL患者的生存,而作为第一代BTK抑制剂伊布替尼治疗伴有P53基因异常初诊CLL患者获得6年PFS率61%和OS率79%的疗效^[10],复发/难治患者也能获得7年PFS率17%和OS率39%的疗效^[11],较免疫化疗效果有明显提高。更新的BTK抑制剂如Acalabrutinib、BCL-2抑制剂维奈克拉以及PI3K抑制剂也使TP53基因异常CLL患者的生存得到明显改善^[12]。最新版NCCN指南也推荐各类小分子靶向药物作为TP53基因异常CLL患者的治疗选择^[13]。

IGHV基因未突变型的CLL患者较突变型的患者预后差,FCR方案不能克服其预后不良因素^[2]。在我们的患者进行预后因素分析中,IGHV基因未突变状态的患者在PFS和OS上均显示出生存更差的趋势,但因检测的病例数有限,差异未达到统计学意义。进入新药时代后,小分子靶向药物伊布替尼可以克服IGHV基因未突变的不良预后因素^[14]。在针对接受伊布替尼治疗的CLL患者进行的探索研究中,影响CLL患者的不良预后因素为TP53基因异常、曾经接受过治疗、 β_2 微球蛋白 $>4\text{ mg/L}$,IGHV基因未突变状态不再包括在新的预后体系中^[15],但仍需要更多的研究来论证。在E1912临床研究^[16]中,对于总体患者IR组在PFS和OS上均优于FCR组,但亚组分析的结果显示对于IGHV基因突变型的CLL患者IR组和FCR组两者的生存是相当的。即便是在新药时代仍然可以对年轻的CLL患者选择性应用FCR方案治疗。

CLL-IPI^[17]是新药时代前针对CLL的预后评分系统,包含TP53基因状态、IGHV基因突变状态、 β_2 微球蛋白、临床分期及年龄5个指标,根据评分将患者分为低危组、中危组、高危组和极高危组,预测不同的生存结果。我们的研究中进行了CLL-IPI评分的19例患者5年OS差异显著,低危组为100%,极高危组为0,体现了接受FCR方案化疗的CLL患者可应用CLL-IPI很好地区分预后。

由于FCR方案较强的血液学毒性并导致感染并发症发生率增高,导致治疗的耐受性降低,在CLL8临床研究^[2]中FCR组中位完成5.2疗程。本组患者中位完成疗程数4疗程,不足6疗程的患者中12例是因化疗后骨髓明显抑制而减少1~2个疗程,经预后因素分析,减少1~2疗程的化疗未缩短OS和

PFS。完成4~6疗程化疗的患者可获得较高的CR率,完成6疗程化疗的患者骨髓MRD转阴率更高。

本研究及E1912临床研究^[15]结果均显示年轻(<65或70岁)、IGHV基因突变状态、不伴有17p-的CLL患者一线应用FCR方案可获得较好的生存。因FCR方案的血液学毒性和感染并发症,可根据患者的耐受性适当减少1~2个疗程而不影响总体生存。因其为固定疗程治疗,患者在4~6个疗程数结束达到PR或CR疗效后停药观察,定期随访监测。如果出现复发并具备治疗指证后,可根据复发前缓解持续的时间以及有无克隆演变(出现新的高危细胞遗传学及分子生物学异常)选择BTK抑制剂治疗或再次行免疫化疗。

我们应用FCR方案治疗初治CLL患者达到了与CLL8临床研究中FCR组相近的疗效,显示FCR方案在免疫化疗时代是年轻、耐受性良好CLL患者的一线治疗选择,进入小分子靶向药物的新药时代,FCR方案作为固定有限周期的治疗方案对于年轻、体能状态良好、无TP53基因异常、IGHV基因突变型的CLL患者仍然可以作为首选治疗推荐。

参考文献

- [1] Bassig BA, Au Wing-Yan, Mang O, et al. Subtype-specific incidence rates of lymphoid malignancies in Hong Kong compared to the United States, 2001-2010 [J]. *Cancer Epidemiol*, 2016, 42: 15-23. DOI: 10.1016/j.canep.2016.02.007.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Scarfò L, Ferreri AJM, Ghia P. Chronic lymphocytic leukaemia [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 104: 169-182. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.06.003.
- [5] 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.
- [6] Eichhorst B, Fink AM, Busch R, et al. Frontline chemoimmunotherapy with Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Shows Superior Efficacy in Comparison to Bendamustine (B) and Rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): final analysis of an International, Randomized Study of the German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10 Study) [J]. *Blood*, 2014, 124 (21): 19. DOI: <https://DOI.org/10.1182/blood.V124.21.19.19>.
- [7] Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study [J]. *Leukemia*, 2015, 29(7): 1602-1604. DOI: 10.1038/leu.2015.14.
- [8] 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.
- [9] James DF, Werner L, Brown JR, et al. Lenalidomide and Rituximab for the Initial Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Clinical-Translational Study From the Chronic Lymphocytic Leukemia Research Consortium [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (19): 2067-2073. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.5890.
- [10] Ahn IE, Tian X, Wiestner A. Ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia with TP53 alterations [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 (5): 498-500. DOI: 10.1056/NEJMc2005943.
- [11] Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Ibrutinib treatment for first-line and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final analysis of the pivotal phase Ib/II PCYC-1102 study [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26 (15): 3918-3927. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2856.
- [12] Rafei H, Kharfan-Dabaja MA. Treatment of Del17p and/or aberrant TP53 chronic lymphocytic leukemia in the era of novel therapies [J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2018, 11 (1): 1-12. DOI: 10.1016/j.hemonc.2017.04.002.
- [13] Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 4.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(2): 185-217. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0006.
- [14] Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study [J]. *Leukemia*, 2020, 34 (3): 787-798. DOI: 10.1038/s41375-019-0602-x.
- [15] Ahn IE, Tian X, Albitar M, et al. Validation of clinical prognostic models and integration of genetic biomarkers of drug resistance in CLL patients treated with Ibrutinib [J]. *Blood*, 2018, 132 (Supplement 1): 186. DOI: <https://DOI.org/10.1182/blood-2018-99-110326>.
- [16] 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.
- [17] 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.

(收稿日期:2020-12-18)

(本文编辑:徐茂强)