

CLL-IPI评分系统在中国慢性淋巴细胞白血病患者中的预后评估价值

朱华渊 王莉 乔佳 邹怡新 夏奕 吴微 曹蕾 梁金花 范磊 徐卫 李建勇

【摘要】 目的 明确慢性淋巴细胞白血病国际预后指数(CLL-IPI)评分系统在中国慢性淋巴细胞白血病(CLL)患者中的预后评估价值。方法 回顾性分析2002年1月至2017年11月诊断的215例初治CLL患者的临床资料,采用CLL-IPI评分系统进行危险分层和预后评估。结果 ①215例患者中,男143例,女72例,中位年龄60(16~85)岁。中位无治疗生存(TFS)和中位总生存(OS)时间分别为16(4~24)个月和180(145~215)个月。②按照CLL-IPI评分系统进行危险分层,低危组(60例)、中危组(50例)、高危组(45例)及极高危组(60例)的中位TFS时间分别为56、15、12及5个月,差异有统计学意义($P < 0.001$)。③中位随访48(1~192)个月,低危组、中危组、高危组及极高危组的中位OS时间分别为未达到和180、89、74个月,预计5年OS率分别为97.6%、83.7%、67.8%及55.2%,差异有统计学意义($P < 0.001$)。④多因素分析结果显示,免疫球蛋白重链可变区(IGHV)基因无突变($P = 0.038$)、 β_2 微球蛋白 > 3.5 mg/L ($P < 0.001$)是影响患者TFS的独立危险因素;而TP53缺失和(或)突变($P = 0.008$)、IGHV基因无突变($P = 0.017$)、年龄 > 65 岁($P = 0.045$)是影响患者OS的独立危险因素。结论 CLL-IPI评分系统在中国初治CLL患者中具有较好的预后判断意义,可作为CLL有效的预后分层工具。

【关键词】 白血病,淋巴细胞,慢性,B细胞; 预后

基金项目:国家自然科学基金(81470328);国家自然科学基金青年基金(81600162、81600130)

Prognostic significance of CLL-IPI for Chinese patients with chronic lymphocytic leukemia Zhu Huayuan, Wang Li, Qiao Jia, Zou Yixin, Xia Yi, Wu Wei, Cao Lei, Liang Jinhua, 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 validate the prognostic value of chronic lymphocytic leukemia-international prognostic index (CLL-IPI) for Chinese CLL patients. **Methods** Two hundred and fifteen CLL patients who were initially diagnosed and treated in Jiangsu Province Hospital from January 2002 to November 2017 were included in the retrospective analysis. Risk stratification and prognosis were evaluated by CLL-IPI scoring system. **Results** ① Of the 215 patients, 143 were males and 72 were females, with a median age of 60 (16–85) years old. The median treatment-free survival (TFS) and overall survival (OS) was 16 months (4–24 months) and 180 months (145–215 months), respectively. ② The median TFS for low ($n = 60$), intermediate ($n = 50$), high ($n = 45$) and very high risk group ($n = 60$) according to the CLL-IPI scoring system was 56, 15, 12 and 5 months, respectively ($P < 0.001$). ③ The median follow-up was 48 months (1–192 months). The median OS for low risk group was not reached and for intermediate, high, and very high risk group was 180, 89 and 74 months, respectively. The estimated 5-year OS rate was 97.6%, 83.7%, 67.8% and 55.2%, respectively ($P < 0.001$). ④ Multivariate analysis indicated that unmutated immunoglobulin heavy chain variable region (IGHV) gene and β_2 -microglobulin > 3.5 mg/L ($P < 0.001$) were independent prognostic factors of TFS, while TP53 deletion and/or mutation ($P = 0.008$), unmutated IGHV ($P = 0.017$) and age > 65 years ($P = 0.045$) were independent prognostic factors of

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.05.009

作者单位: 210029 南京医科大学第一附属医院、江苏省人民医院血液科, 南京医科大学血液研究重点实验室, 江苏省肿瘤个体化医学协同创新中心

通信作者: 李建勇, Email: lijianyonglm@126.com

OS. **Conclusion** CLL-IPI is the powerful tool for risk stratification in Chinese CLL patients.

【Key words】 Leukemia, lymphocytic, chronic, B-cell; Prognosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81470328); Youth Project of National Natural Science Foundation of China (81600162, 81600130)

慢性淋巴细胞白血病(CLL)是西方国家最常见的成人白血病类型,以B淋巴细胞克隆性增殖并在外周血、骨髓、淋巴结和脾脏聚集为特征^[1]。在我国,随着人口老龄化及生活方式日益西化,发病率呈逐年上升趋势。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。约1/3的患者可采取“观察等待”的策略而终身无治疗指征;但仍有1/3的患者诊断时即需治疗,少数患者甚至转化为侵袭性淋巴瘤且预后极差。目前临床上评估预后最常采用的Rai和Binet两种临床分期系统仅依赖体检和简单的实验室检查结果,未纳入TP53缺失和(或)突变、免疫球蛋白重链可变区(IGHV)基因突变状态等有明确CLL预后意义的指标;且随着对疾病的认识,目前多数患者在诊断时处于疾病早期,故以Rai和Binet两种临床分期系统来判断患者预后已越来越局限。因此,需要新的预后系统对CLL进行精确的预后分层。

近年提出的CLL国际预后指数(CLL-IPI)评分系统,是通过8个国际多中心临床试验中3472例欧美CLL患者涉及临床特征、免疫表型、细胞遗传学、分子突变等方面的27个指标进行综合统计分析后得出的预后模型,该评分系统将CLL分为低危、中危、高危与极高危组,各组间患者的5年生存率有显著差异,能较好地提示预后^[2]。本研究中我们采用CLL-IPI评分系统对在我院初治的215例CLL患者进行分组,并对其无治疗生存(TFS)及总生存(OS)状况进行回顾性分析,探讨其在中国CLL患者中的应用价值及预后意义。

病例与方法

1. 病例:纳入2002年1月至2017年11月在我院就诊的215例初治CLL患者,该部分患者在本中心诊断时均获得CLL-IPI评分系统中年龄、分期、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、IGHV基因突变状态、TP53基因缺失和突变的完整信息。所有的患者均进行外周血或骨髓细胞形态学和流式细胞术免疫表型检测。诊断标准参照国际CLL工作组(iwCLL)和美国国立癌症研究所CLL工作组(NCIWG)2008指南^[3]。临床分期按照Binet和Rai分期方法。采用

CLL-IPI评分系统进行预后评估。

2. 治疗与疗效评估:所有患者的治疗指征参考2008年iwCLL提出的标准,诊断时无治疗指征的患者采取“观察等待”的策略,每2~6个月进行随访,如出现治疗指征即开始治疗。一线治疗方案包括苯丁酸氮芥、FCR(氟达拉滨、环磷酰胺、利妥昔单抗)方案、苯达莫司汀、利妥昔单抗以及R+FFP+HDMP(利妥昔单抗+新鲜冰冻血浆+大剂量甲泼尼龙)方案等。患者根据体能状态及疾病缓解状态,接受4~6个疗程一线治疗后定期接受随访。按照2008年iwCLL国际工作组标准^[3]及2014年Cheson标准^[4]进行疗效评价。

3. 随访及预后:末次随访截止时间为2018年1月1日。随访方式主要为查阅门诊及住院病历、电话随访。TFS时间定义为自明确诊断到开始接受治疗的间隔时间。OS时间定义为自明确诊断到任何原因导致死亡或随访终点的间隔时间。

4. 统计学处理:采用SPSS 22.0软件进行统计学分析,采用Kaplan-Meier法描绘生存曲线,采用Log-rank检验进行单因素分析,采用Cox回归模型进行多因素分析。以双侧 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 患者一般临床资料:215例患者中,男143例(66.5%),女72例(33.5%),中位年龄60(16~85)岁。其中年龄>65岁者69例(32.1%),IGHV基因无突变者93例(43.3%), β_2 -MG>3.5 mg/L者96例(44.7%),Binet分期A、B、C期者分别为95例(44.2%)、60例(27.9%)、60例(27.9%),Rai分期0、I~II、III~IV期者分别为36(16.7%)、116(54.0%)及63例(29.3%),TP53基因缺失者39例(18.2%),TP53基因突变者42例(20.3%),P53基因缺失合并突变者23例(10.7%)。根据CLL-IPI评分系统进行分层:低危组(0~1分)60例(27.9%),中危组(2~3分)50例(23.3%),高危组(4~6分)45例(20.9%),极高危组(7~10分)60例(27.9%)。

2. TFS及治疗情况:215例患者中,有147例(68.4%)患者因出现治疗指征(参照iwCLL指南判

定)而接受一线治疗,其中39例患者诊断时即满足治疗指征,107例在观察等待过程中出现治疗指征;另外69例(32.1%)患者随访期内未接受治疗。整组患者的中位TFS时间为16(4~24)个月,低危、中危、高危及极高危组患者的TFS率差异有统计学意义($P < 0.001$)(表1),组间两两比较结果显示,低危与中危组($P = 0.015$)、低危与高危组($P = 0.003$)、低危与极高危组($P < 0.001$)、中危与极高危组($P = 0.002$)、高危与极高危组($P = 0.012$)之间的TFS率差异均有统计学意义(P 值均 < 0.05),而中危与高危组差异无统计学意义($P = 0.568$)(图1A)。

3. 生存情况:中位随访时间为48(1~192)个月。整组患者中位OS时间为180(145~215)个月,215例患者中46例患者死亡,原因主要为本病进展、感染等。其中低危组、中危组、高危组及极高危组的中位OS时间分别为未达到和180、89、74个月;预

计5年OS率分别为97.6%、83.7%、67.8%及55.2%(表1),整组患者不同危险度组的OS率差异有统计学意义($P < 0.001$);组间比较得出,低危组与中危组($P = 0.030$)、低危组与高危组($P < 0.001$)、低危组与极高危组($P < 0.001$)、中危组与极高危组($P = 0.001$)之间的OS率差异均有统计学意义,而中危组与高危组($P = 0.095$)、高危组与极高危组($P = 0.174$)之间差异无统计学意义(图1B)。

进一步将中危组和高危组合并,并按原有的CLL-IPI评分,将0~1分、2~6分、7~10分的患者分为低危、中危、高危三组,三组间TFS及OS率差异均有统计学意义(P 值均 < 0.001)(图2)。

4. 影响患者TFS和OS的预后因素分析:单因素分析结果显示,TP53缺失和(或)突变、IGHV基因无突变、 β_2 -MG > 3.5 mg/L、Binet B/C或Rai I~IV期是影响患者TFS的不良预后因素;而TP53缺失和

表1 按慢性淋巴细胞白血病国际预后指数(CLL-IPI)评分系统分层后215例CLL患者的生存分析

CLL-IPI评分分组	例数	中位无治疗生存时间 [月, M(95% CI)]	中位生存时间 [月, M(95% CI)]	5年生存率(%)
低危组(0~1分)	60	56(27~85)	未达到	97.6
中危组(2~3分)	50	15(1~29)	180(151~209)	83.7
高危组(4~6分)	45	12(0~24)	89(28~150)	67.8
极高危组(7~10分)	60	5(0~12)	74(41~107)	55.2
<i>P</i> 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

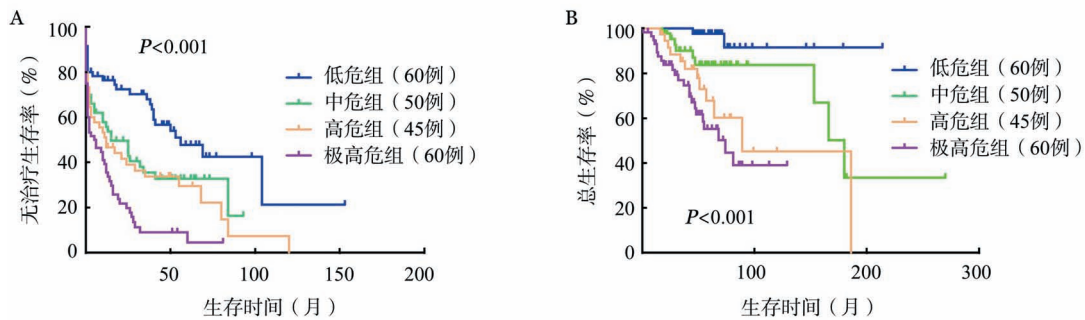


图1 按慢性淋巴细胞白血病国际预后指数(CLL-IPI)评分系统分层后患者的无治疗生存(A)及总生存(B)曲线

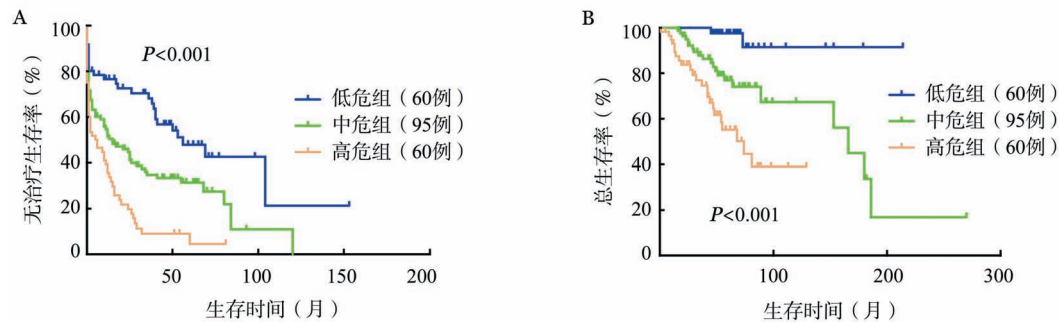


图2 对慢性淋巴细胞白血病国际预后指数(CLL-IPI)评分系统调整分层后患者的无治疗生存(A)及总生存(B)曲线

(或)突变、IGHV 基因无突变、 β_2 -MG > 3.5 mg/L、年龄 > 65 岁是影响患者 OS 的不良预后因素(表 2)。将 CLL-IPI 评分系统中的 5 项预后危险因素纳入 Cox 比例风险模型进行多因素分析, IGHV 基因无突变、 β_2 -MG > 3.5 mg/L 是降低患者 TFS 的独立危险因素;而 TP53 缺失和(或)突变、IGHV 基因无突变、年龄 > 65 岁是降低患者 OS 的独立危险因素(表 2)。

讨 论

CLL 是一类异质性极大的疾病,患者的中位生存期约 10 年,但不同患者的预后差异大。烷化剂时代常采取 Rai 和 Binet 两种临床分期系统判断患者预后^[5-6],但这两个系统仅依赖体检和简单实验室检查,在临床上已沿用近 40 年。一方面,随着对疾病认识的提高,目前多数患者在诊断时处于疾病早期;另一方面,随着对 CLL 发病机制的深入研究,IGHV 基因无突变、合并 del(17p)和(或)TP53 基因突变、del(11q)在不同研究中均提示 CLL 的不良预后;染色体复杂核型异常、NOTCH1 突变、SF3B1 突变、BIRC3 突变、MYD88 突变、CD38、ZAP70 及 CD49d 高表达等均与 CLL 不良预后相关^[7-9];此外,随着治疗模式从烷化剂时代进入免疫化学治疗甚至是靶向新药时代,CLL 患者的生存预后也随之发生改变^[10]。因此,以 Rai 和 Binet 两种临床分期系统来判断患者预后已越来越局限,临床上需要新的评分系统对 CLL 进行危险分层。

CLL-IPI 评分系统涉及临床特征、免疫表型、细胞遗传学、分子突变等标志,最终纳入 TP53 缺失和(或)突变、IGHV 基因突变状态、 β_2 -MG、临床分期、年龄为预后危险分层因素;更重要的是,上述各因素提示预后的风险比不等,因此 CLL-IPI 评分系统对每个预后因素定义了加权危险评分,更精确的对 CLL 进行危险分层,将 CLL 患者分为低危、中危、高

危与极高危组,5 年生存率分别为 93.2%、79.3%、63.3%及 23.3%,对治疗和生存预后均有较好的提示价值^[2]; CLL-IPI 评分系统同时在另两组 CLL 患者(梅奥组:838 例;北欧组:416 例)中得到了论证。虽然 Pflug 等^[11]及 Rossi 等^[12]等提出了其他的预后评分系统,但是由于如胸苷激酶(TK1)临床广泛开展的难度或未考虑临床特征如年龄、分期的局限性,故目前 NCCN 及 iwCLL 均推荐 CLL-IPI 评分系统作为新的预后积分体系。然而,由于东西方遗传背景的差异,比如我们既往的数据提示,中国 CLL 患者的发病中位年龄为 62 岁,早于西方 CLL 患者;中国 CLL 患者中 IGHV 基因突变者的比率高于西方 CLL 患者^[13-16]。因此,本研究旨在亚洲人群中验证 CLL-IPI 评分系统能否同样具有危险分层和预后提示意义。

本研究纳入 215 例在我院诊断并接受一线治疗的 CLL 患者进行评估,考虑纳入 CLL-IPI 建模的欧美患者来自于欧洲临床试验,82.3% (2 855/3 472) 为入组时即有治疗指征而接受一线治疗的患者,而我们研究的该组患者中 176 例诊断时无治疗指征,因此将我们的数据与同样在入组观察时多数患者无治疗指征的梅奥组患者进行比较。与其不同的是,我们的患者诊断时 Rai 0 期者比例较低(16.7% 对 57.4%),而合并 TP53 缺失和(或)突变者比例较高(18.2% 对 4.8%), β_2 -MG > 3.5 mg/L 者比例也较高(44.7% 对 15.9%),造成上述差异分布的原因,主要可能由于国内目前对 CLL 早期认识及诊断率不高,患者就诊时已经发展至疾病相对晚期有关。因此我们研究的患者按 CLL-IPI 评分系统分层低危组患者比例低于西方而极高危组比例偏高。

在我们的研究中,诊断时无治疗指征而观察等待的 176 例患者,在随访中 107 例(49.7%)出现治疗指征而接受治疗,69 例(32.1%)至随访截止时仍无治疗指征;39 例患者诊断时即需治疗。整组患者的

表 2 影响 215 例慢性淋巴细胞白血病患者无治疗生存和总生存的预后因素分析

影响因素	无治疗生存				总生存			
	单因素分析		多因素分析		单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
TP53 突变/缺失	1.133(1.036 ~ 1.240)	0.006	1.057(0.962 ~ 1.161)	0.249	1.376(1.182 ~ 1.602)	<0.001	1.244(1.060 ~ 1.460)	0.008
IGHV 基因无突变	1.408(1.191 ~ 1.664)	<0.001	1.210(1.011 ~ 1.450)	0.038	1.804(1.320 ~ 2.466)	<0.001	1.512(1.077 ~ 2.123)	0.017
β_2 微球蛋白 > 3.5 mg/L	2.775(1.984 ~ 3.882)	<0.001	2.329(1.622 ~ 3.343)	<0.001	2.111(1.155 ~ 3.860)	0.015	1.174(0.604 ~ 2.282)	0.636
Binet B/C 或 Rai I ~ IV 期	2.094(1.244 ~ 3.525)	0.005	1.271(0.730 ~ 2.213)	0.397	2.728(0.962 ~ 7.736)	0.059		
年龄 > 65 岁	0.994(0.704 ~ 1.405)	0.975			2.197(1.227 ~ 3.935)	0.008	1.882(1.015 ~ 3.490)	0.045

注:IGHV:免疫球蛋白重链可变区

TFS时间为16(4~24)个月,其中低危、中危、高危及极高危组接受治疗的患者分别为27、33、34及52例,中位TFS时间分别为56、15、12及5个月,整组TFS率差异有统计学意义;虽然低危组患者的中位TFS时间短于梅奥组患者(56个月对未达到),但是极高危组患者的中位TFS时间类似(5个月对2个月)。低危组患者的中位TFS时间较国外数据短,主要原因仍考虑与我们的患者诊断时间相对偏晚有关;但极高危组患者的TFS时间与西方类似,提示此类患者的TFS时间极短,临床需严密观察并及时判断开始治疗的时机,CLL-IPI评分系统同样可在中国CLL患者中筛选出真正需要治疗的患者。多因素分析示IGHV基因无突变、 β_2 -MG > 3.5 mg/L是影响患者TFS的独立不良预后因素;而年龄在本组患者中不是提示TFS的不良预后因素,可能与我们患者的中位年龄低于西方,>65岁者仅占32.3%有关,相较于OS,TFS并不受年龄的影响,这与意大利的一组研究报道类似^[17]。

本组患者中位随访期为48(1~192)个月,46例患者死亡,死亡原因主要为本病进展、感染等。低危、中危、高危及极高危组患者的死亡事件分别为2、9、12及23例,中位OS时间分别为未达到和180、89、74个月,5年预计OS率分别为97.6%、83.7%、67.8%及55.2%,整组OS率差异有统计学意义。本研究中极高危组患者的5年OS率高于西方患者(55.2%对23.3%),可能与我们的中位随访时间短有关;但低危组患者的5年OS率与西方类似(97.6%对93.2%),提示CLL-IPI评分系统在我们研究的患者中同样可筛出真正的低危患者,该组患者预后好而无需治疗。多因素分析结果提示,TP53缺失和(或)突变、IGHV基因无突变、年龄>65岁是影响患者OS的独立不良预后因素。组间比较发现,在中危与高危组患者的TFS及OS率差异均无统计学意义(P 值分别为0.568、0.095),我们进一步将中危和高危组合并,并按原有的CLL-IPI评分,将患者分为低危、中危、高危三组,组间患者的TFS及OS差异均有统计学意义($P < 0.001$)。因而,在原有CLL-IPI评分基础上对危险分层做出调整,仍对患者的治疗指征及预后判断具有重要的指导意义。

CLL-IPI评分系统目前已逐步被应用于临床实践中^[17-18]。但值得注意的是,CLL-IPI评分系统纳入统计的患者多为一线接受化学免疫治疗或烷化剂的治疗,而靶向新药时代如伊布替尼、Bcl-2抑制剂ABT-199的临床应用改善了CLL患者的生存^[19],

CLL-IPI评分系统对TFS的指导意义不受治疗方式影响,但是否仍能对OS有很好的指导意义,有待纳入新药治疗后的患者数据进行论证。

综上,通过对在我院诊断及治疗的215例CLL患者进行CLL-IPI评分系统危险分层及生存相关分析,我们认为,CLL-IPI评分系统在中国CLL患者中对TFS及OS的危险分层有很好的区分及预后判断指导价值,特别对于极高危患者的TFS及低危患者的OS有极佳的指导价值。在此基础上将其优化为三组分层的模式,可进一步区分患者的TFS及OS。在以后的工作中,我们需进一步扩大例数及进行长期随访,以进一步验证CLL-IPI评分系统的预后指导价值。

参考文献

- [1] Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia[J]. N Engl J Med, 1995, 333 (16): 1052- 1057. DOI: 10.1056/NEJM199510193331606.
- [2] 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] 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] 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.
- [5] Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia [J]. Blood, 1975, 46 (2): 219-234.
- [6] Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis[J]. Cancer, 1981, 48(1):198-206.
- [7] 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.
- [8] Qin SC, Xia Y, Miao Y, et al. MYD88 mutations predict unfavorable prognosis in chronic lymphocytic leukemia patients with mutated IGHV gene [J]. Blood Cancer J, 2017, 7 (12): 651. DOI: 10.1038/s41408-017-0014-y.
- [9] Dong HJ, Fang C, Fan L, et al. MDM2 promoter SNP309 is associated with an increased susceptibility to chronic

- lymphocytic leukemia and correlates with MDM2 mRNA expression in Chinese patients with CLL [J]. *Int J Cancer*, 2012, 130(9): 2054-2061. DOI: 10.1002/ijc.26222.
- [10] Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment [J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(9): 946-965. DOI: 10.1002/ajh.24826.
- [11] Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, et al. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2014, 124(1): 49-62. DOI: 10.1182/blood-2014-02-556399.
- [12] Rossi D, Rasi S, Spina V, et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2013, 121(8): 1403-1412. DOI: 10.1182/blood-2012-09-458265.
- [13] 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.
- [14] Marinelli M, Ilari C, Xia Y, et al. Immunoglobulin gene rearrangements in Chinese and Italian patients with chronic lymphocytic leukemia [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(15): 20520-20531. DOI: 10.18632/oncotarget.7819.
- [15] 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.
- [16] 曹鑫, 徐卫, 吴雨洁, 等. 典型与非典型免疫表型慢性淋巴细胞白血病的预后相关因素分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2009, 30(7): 450-453. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2009.07.007.
- [17] Molica S, Giannarelli D, Levato L, et al. Assessing time to first treatment in early chronic lymphocytic leukemia (CLL): a comparative performance analysis of five prognostic models with inclusion of CLL-international prognostic index (CLL-IPI) [J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(7): 1736-1739. DOI: 10.1080/10428194.2016.1257791.
- [18] Gentile M, Shanafelt TD, Mauro FR, et al. Comparison between the CLL-IPI and the Barcelona-Bрно prognostic model: analysis of 1299 newly diagnosed cases [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(2): E35-35E37. DOI: 10.1002/ajh.24960.
- [19] Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib [J]. *Blood*, 2015, 125(16): 2497-2506. DOI: 10.1182/blood-2014-10-606038.

(收稿日期: 2018-03-23)

(本文编辑: 刘志红)

·读者·作者·编者·

2018 年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

血红蛋白 HGB	辅助性 T 淋巴细胞 Th 细胞	半乳糖甘露聚糖检测 GM 试验
红细胞计数 RBC	调节性 T 淋巴细胞 Treg 细胞	酶联免疫吸附实验 ELISA
白细胞计数 WBC	细胞毒性 T 淋巴细胞 CTL 细胞	噻唑蓝实验 MTT 实验
血小板计数 PLT	自然杀伤细胞 NK 细胞	磷酸盐缓冲液 PBS
中性粒细胞绝对计数 ANC	白细胞介素 IL	胎牛血清 FBS
丙氨酸转氨酶 ALT	嵌合抗原受体 T 细胞 CAR-T 细胞	乙二胺四乙酸 EDTA
天冬氨酸转氨酶 AST	肿瘤坏死因子 TNF	二甲基亚砷 DMSO
谷氨酰转氨酶 GGT	干细胞生长因子 SCF	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 SDS-PAGE
碱性磷酸酶 ALP	粒细胞集落刺激因子 G-CSF	美国国家综合癌症网络 NCCN
乳酸脱氢酶 LDH	粒-巨噬细胞集落刺激因子 GM-CSF	国际预后积分系统 IPSS
凝血酶原时间 PT	巨噬细胞集落刺激因子 M-CSF	国际预后指数 IPI
部分激活的凝血活酶时间 APTT	粒-巨噬细胞集落形成单位 CFU-GM	异基因造血干细胞移植 allo-HSCT
红细胞生成素 EPO	弥散性血管内凝血 DIC	自体造血干细胞移植 auto-HSCT
血小板生成素 TPO	实时荧光定量 PCR RQ-PCR	移植植物抗宿主病 GVHD
乙型肝炎病毒 HBV	磁共振成像 MRI	人类白细胞抗原 HLA
丙型肝炎病毒 HCV	正电子发射断层扫描 PET	受试者工作特征曲线 ROC 曲线
人类免疫缺陷病毒 HIV	荧光原位杂交 FISH	常见不良反应事件评价标准 CTCAE
核因子- κ B NF- κ B	(1,3)- β -D 葡聚糖检测 G 试验	

本刊编辑部