

利妥昔单抗减量的 FCR 方案一线治疗慢性淋巴细胞白血病疗效分析

罗菁¹ 张佼佼¹ 张兴利^{1,2} 陈丽¹ 糜坚青¹

[摘要] 目的:分析利妥昔单抗减量(375 mg/m² 固定剂量)的氟达拉滨+环磷酰胺+利妥昔单抗(FCR)方案一线治疗慢性淋巴细胞白血病(CLL)的疗效,并探讨影响疗效的预后因素。方法:回顾性分析 2009 年 9 月—2021 年 6 月在我院接受一线利妥昔单抗减量 FCR 方案治疗的 35 例 CLL 患者的临床资料。结果:35 例患者中男 25 例,女 10 例,中位年龄 58(42~75)岁,中位疗程数为 6(2~6)个,总反应率为 91.4%(32/35),15 例(42.9%)达完全缓解,3 例(8.6%)达骨髓未恢复的完全缓解,14 例(40.0%)达部分缓解,2 例(5.7%)疾病稳定,1 例(2.9%)疾病进展。20 例患者进行了骨髓微小残留病(MRD)检测,14 例(70.0%)MRD 阴性(MRD<0.01%)。中位随访 60.7(6.6~153.4)个月,中位无进展生存期为 61.7(95%CI 57.7~106.9)个月,中位总生存期未达到。Cox 回归分析发现,患者血清 β_2 -微球蛋白>3.5 mg/L 和伴有 TP53 异常是影响无进展生存期的独立不良预后因素($P<0.05$),未发现对总生存期有意义的影响因素。单因素分析发现,治疗前 IgA 缺乏患者的总生存期显著缩短($P<0.05$);治疗后达骨髓 MRD 阴性患者的无进展生存期显著延长(未达到 vs 35.6 个月, $P=0.016$)。治疗后 7 例(20.0%)发生 ≥ 3 级感染,15 例(42.9%)发生 ≥ 3 级血液学不良反应,除 1 例发生 5 级不良反应,其余不良反应均可恢复。结论:利妥昔单抗减量的 FCR 方案一线治疗 CLL 患者的总反应率、MRD 转阴率及远期生存获益较理想,安全性可控。患者治疗前血清 β_2 -微球蛋白>3.5 mg/L 和伴有 TP53 异常影响无进展生存期,治疗前 IgA 缺乏可能影响总生存期;治疗后达骨髓 MRD 阴性的患者更易获得长期无进展生存。

[关键词] 慢性淋巴细胞白血病;氟达拉滨;环磷酰胺;利妥昔单抗;减低剂量

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.09.008

[中图分类号] R733.72 **[文献标志码]** A

Efficacy and safety of frontline FCR(fludarabine, cyclophosphamide, rituximab) with dose reduction of rituximab in chronic lymphocytic leukemia

LUO Jing¹ ZHANG Jiaojiao¹ ZHANG Xingli^{1,2} CHEN Li¹ MI Jianqing¹

(¹Shanghai Institute of Hematology, State Key Laboratory of Medical Genomics, National Research Center for Translational Medicine at Shanghai, Department of Hematology, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200025, China;

²Department of Hematology, the Third People's Hospital of Kunshan)

Corresponding author: MI Jianqing, E-mail: jianqingmi@shsmu.edu.cn

Abstract Objective: To investigate the efficacy and safety of the FCR regimen(fludarabine, cyclophosphamide and rituximab) with dose reduction of rituximab(375 mg/m² fixed dosage) in treatment-naïve patients with chronic lymphocytic leukemia(CLL). **Methods:** The clinical data of 35 CLL patients treated with frontline rituximab-reduced FCR regimen in our hospital from September 2009 to June 2021 were collected and analyzed. **Results:** The median age before treatment initiation was 58(42-75) years in 35 patients, with 25 males and 10 females. The median treatment course was 6(2-6). The overall response rate was 91.4%(32/35), 15 cases(42.9%) achieved complete response, 3 cases(8.6%) achieved complete response with incomplete marrow recovery, 14 cases(40.0%) achieved partial response, 2 cases(5.7%) were in stable disease and 1 case(2.9%) had progressive disease. The bone marrow measurable residual disease(MRD) was detected in 20 patients, of which 14 cases(70.0%) achieved MRD negative(MRD<0.01%). The median follow-up time was 60.7(6.6-153.4) months, the median progression-free survival was 61.7(95%CI 57.7-106.9) months, and median overall survival was not reached. Cox regression analysis showed that serum β_2 -microglobulin>3.5 mg/L and TP53 abnormalities before treatment initiation were independent prognostic factors of progression-free survival($P<0.05$). No independent prognostic factors of overall survival were identified, but IgA deficiency was significantly correlated with

¹上海血液学研究所,国家医学基因重点实验室,国家转化医学研究中心,上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科(上海, 200025)

²江苏省昆山市第三人民医院血液科

通信作者:糜坚青,E-mail: jianqingmi@shsmu.edu.cn

引用本文:罗菁,张佼佼,张兴利,等.利妥昔单抗减量的 FCR 方案一线治疗慢性淋巴细胞白血病疗效分析[J].临床血液学杂志,2022,35(9):645-649. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.09.008.

shorter overall survival in univariate analysis ($P < 0.05$). Patients achieved bone marrow MRD negative post-treatment had a significant prolongation in progression-free survival (not reached vs 35.6 months, $P = 0.016$). Seven cases (20.0%) experienced \geq grade 3 infection post-treatment and 15 cases (42.9%) experienced \geq grade 3 hematologic adverse events. All adverse events were resolved and recovered other than 1 case of grade 5 adverse events.

Conclusion: FCR regimen with does reduction of rituximab results in a high response rate and undetectable MRD rate with good long-term survival, and toxicities are acceptable, as frontline treatment for young CLL patients. Serum $\beta 2$ -microglobulin > 3.5 mg/L and TP53 abnormalities before treatment initiation are independent prognostic factors of progression-free survival, and IgA level before treatment may have an impact on overall survival. To achieve bone marrow MRD negative post-treatment results in prolongation of progression-free survival.

Key words chronic lymphocytic leukemia; fludarabine; cyclophosphamide; rituximab; drug tapering

慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 是一种异质性的惰性 B 淋巴细胞肿瘤, 以 CD5⁺ 淋巴细胞在骨髓、淋巴结、脾脏中聚集为特征^[1]。虽然目前 CLL 的治疗已进入以布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂 (BTKi) 等为代表的靶向治疗时代, 而免疫化疗并非完全退出历史舞台, 其中氟达拉滨 + 环磷酰胺 + 利妥昔单抗 (FCR) 方案仍是年轻、一般体能良好、无 TP53 异常、IGHV 基因突变型 CLL 患者的一线方案。国内外有团队针对不同人群的耐受情况 (年龄、合并症、肾功能水平等), 调整了 FCR 方案的剂量和疗程, 并探讨了相应的疗效, 部分研究发现 FC 和 (或) 利妥昔单抗减量若超过标准剂量的 20% 将影响患者的生存获益, 但也有研究采用减量利妥昔单抗 (375 mg/m² 固定剂量) 治疗后取得了和 CLL8 研究类似的疗效。目前针对利妥昔单抗剂量对疗效的影响尚存争议。本研究回顾性分析我中心接受利妥昔单抗减量 (375 mg/m² 固定剂量) FCR 方案一线治疗的 35 例 CLL 患者的疗效及安全性, 并对其预后因素进行分析, 旨在探讨 FCR 方案在靶向治疗时代的适用性及利妥昔单抗剂量对其疗效的影响。

1 资料与方法

1.1 资料

收集 2009 年 9 月—2021 年 6 月在上海交通大学医学院附属瑞金医院接受一线利妥昔单抗减量 (375 mg/m² 固定剂量) FCR 方案治疗的 35 例 CLL 患者的临床资料, 根据中国慢性淋巴细胞白血病工作组 2018 版指南^[2] 进行诊断及治疗指征判断。

1.2 治疗

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 · m⁻² · d⁻¹, 在氟达拉滨及环磷酰胺用药前 1 天, 静脉滴注; 每 28 d 为 1 个疗程。

1.3 疗效评价

参照中国慢性淋巴细胞白血病工作组 2018 版指南^[2] 进行疗效评价: 完全缓解 (CR)、骨髓未恢复的完全缓解 (CRi)、部分缓解 (PR)、疾病稳定 (SD)、疾病进展 (PD), 总反应率 (ORR) = (CR + CRi + PR) 例数 / 总例数。采用流式细胞术进行骨

髓及外周血微小残留病 (MRD) 检测, 参照 CLL MRD 共识描述 MRD^[3], 本研究中 MRD 阴性定义为 MRD $< 0.01\%$ 。

1.4 生存指标定义及随访

总生存期 (OS) 定义为诊断之日至患者死亡或随访截止日的时间间隔。无进展生存期 (PFS) 定义为患者开始接受治疗之日至任何原因所致复发、死亡或随访截止日的时间间隔。采用查阅住院病历和电话询问形式进行随访, 随访截止时间为 2022 年 4 月 11 日。

1.5 统计学处理

应用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。计量资料如不符合正态分布, 以中位数 (范围) 表示; 计数资料以例 (%) 表示; 采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 采用 log-rank 法进行生存比较, 采用 Cox 比例风险模型进行多因素分析, 缺失比例大于 1/3 的指标不纳入分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线特征

35 例患者中男 25 例 (71.4%), 女 10 例 (28.6%), 男女比为 2.5 : 1.0; 开始治疗时中位年龄 58 (42~75) 岁, 其中 4 例 (11.4%) ≥ 65 岁; 10 例 (28.6%) 有 B 症状; Binet 分期 A 期 1 例 (2.9%), B 期 16 例 (45.7%), C 期 18 例 (51.4%); Rai 分期 I 期 11 例 (31.4%), II 期 6 例 (17.1%), III 期 2 例 (5.7%), IV 期 16 例 (45.7%)。15 例患者进行 IGHV 基因突变状态检测, 其中 IGHV 基因突变型 7 例, IGHV 基因未突变型 8 例; 该 15 例患者 CLL-IPI 评分低危 (0~1 分) 5 例, 中危 (2~3 分) 4 例, 高危 (4~6 分) 3 例, 极高危 (7~10 分) 3 例。13 例患者进行荧光原位杂交技术 (FISH) 检测, 其中 RB1 缺失发生率 23.1% (3/13), 12 号染色体 3 体发生率 38.5% (5/13), ATM 缺失发生率 7.7% (1/13), TP53 缺失发生率 6.3% (1/16)。24 例患者通过 FISH 和 (或) 二代测序技术 (NGS) 检测 TP53 基因状态, 其中 4 例 (16.7%) 检出 TP53 基因异常 [TP53 缺失和 (或) 突变]。所有患者接受治疗前均进行免疫球蛋白 A (IgA) 水平检测 (参考值 1.00~4.20 g/L), 根据 IgA 参考值下限将患者分为 2 组:

IgA 缺乏组 19 例,中位 IgA 水平 0.70 (0.25 ~ 0.99) g/L;IgA 正常组 16 例,中位 IgA 水平 1.41 (1.00~4.19) g/L。

2.2 疗效分析

35 例患者的中位疗程数为 6(2~6)个,其中 29 例(82.9%)完成≥4 个疗程治疗,19 例(54.3%)完成 6 个疗程治疗,未达 6 个疗程的患者中,8 例因治疗后药物毒性而减少疗程,6 例因个人原因提前结束治疗,2 例因治疗无效/疾病进展而换用二线治疗。在末次治疗结束后 3 个月进行疗效评估,35 例患者中 15 例(42.9%)达 CR,3 例(8.6%)达 CRi,14 例(40.0%)达 PR,2 例(5.7%)SD,1 例(2.9%)PD,ORR 为 91.4%(32/35)。共 20 例患者进行骨髓 MRD 检测,14 例(70.0%)骨髓 MRD 阴性,均为 CR/CRi。

2.3 随访与生存分析

35 例患者中位随访 60.7(6.6~153.4)个月,16 例患者疾病进展或复发,其中 2 例发生 Richter 转化(均为弥漫大 B 细胞淋巴瘤),1 例发生第二肿瘤(膀胱癌)。所有患者中共 6 例死亡,其中 3 例死于肺部感染,2 例死于疾病进展,1 例死于多脏器功能衰竭。中位 PFS 为 61.7(95%CI 57.7~106.9)个月,中位 OS 未达到,见图 1。对患者治疗前的各类指标与预后进行关联性分析,纳入 Binet 分期、Rai 分期、血清 β2-微球蛋白、TP53 状态、治疗前 IgA 水平 5 个变量,发现无论在单因素还是多因素分析中,血清 β2-微球蛋白>3.5 mg/L、TP53 异常均为影响 PFS 的不良因素(P<0.05),见表 1。影响 OS 的单因素分析中,Rai 分期 II~IV 期和治疗

前 IgA 缺乏分别为影响 OS 的不良因素(P<0.05),见表 2,但在多因素分析中均差异无统计学意义。治疗反应方面,20 例有骨髓 MRD 数据的患者中,达骨髓 MRD 阴性患者的中位 PFS 较未达 MRD 阴性者显著延长(未达到 vs 35.6 个月,χ²=5.760,P=0.016),见图 2。

2.4 不良反应

35 例患者中 7 例(20.0%)发生≥3 级感染,其中肺部感染 5 例(3 级 3 例,4 级 1 例,5 级 1 例),PICC 导管感染 1 例(3 级),泌尿/消化道感染 1 例(3 级)。15 例(42.9%)发生≥3 级血液学不良反应,其中中性粒细胞减少 13 例(3 级 9 例,4 级 4 例),血小板减少 2 例(4 级)。治疗前 IgA 缺乏组和 IgA 正常组患者的任何级别感染发生率及≥3 级感染发生率差异均无统计学意义(P=0.716、1.000)。

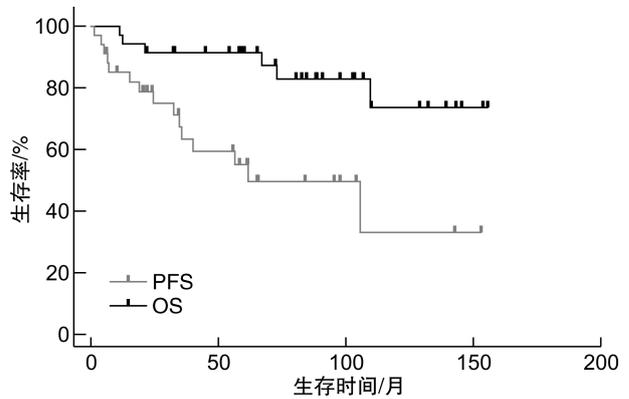


图 1 35 例患者 PFS 及 OS 生存曲线

表 1 影响患者 PFS 的预后因素分析

| 变量 | 单因素 | | 多因素 | | |
|--|----------------|-------|-------|--------------|-------|
| | χ ² | P | HR | 95%CI | P |
| Binet A 期 vs B~C 期(1 vs 34) | 1.189 | 0.276 | | | |
| Rai I 期 vs II~IV 期(11 vs 24) | 1.176 | 0.278 | | | |
| β2-微球蛋白≤3.5 mg/L vs >3.5 mg/L(22 vs 7) | 6.064 | 0.014 | 5.778 | 1.292~25.837 | 0.022 |
| TP53 正常 vs 异常(20 vs 4) | 5.030 | 0.025 | 6.056 | 1.307~28.050 | 0.021 |
| 治疗前 IgA 正常 vs 缺乏(16 vs 19) | 0.829 | 0.362 | | | |

表 2 影响患者 OS 的预后因素分析

| 变量 | 单因素 | |
|--|----------------|-------|
| | χ ² | P |
| Binet A 期 vs B~C 期(1 vs 34) | 0.316 | 0.574 |
| Rai I 期 vs II~IV 期(11 vs 24) | 5.057 | 0.025 |
| β2-微球蛋白≤3.5 mg/L vs >3.5 mg/L(22 vs 7) | 0.964 | 0.326 |
| TP53 正常 vs 异常(20 vs 4) | 0.788 | 0.375 |
| 治疗前 IgA 正常 vs 缺乏(16 vs 19) | 6.204 | 0.013 |

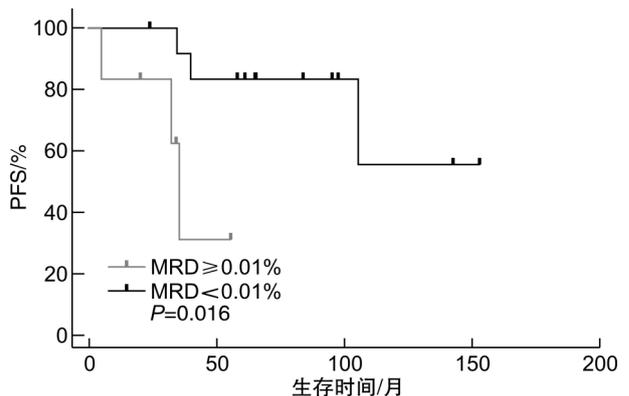


图 2 20 例患者治疗后骨髓 MRD 情况与 PFS 生存曲线

3 讨论

CLL 整体呈惰性病程,是西方国家最常见的白血病,中位发病年龄 72 岁,男性患者较多(男:女=2:1)^[1]。CLL8 研究长期随访数据显示^[4],FCR 一线治疗的中位 PFS 为 56.8 个月,其中<65 岁患者的中位 PFS 为 58.3 个月,5 年 PFS 率为 48.3%。有研究对 FCR 方案剂量减低与疗效的关系进行研究,Herishanu 等^[5]采用 FC 减量(F 减量 50%,C 减量 40%)联合利妥昔单抗标准剂量的 LD-FCR 方案一线治疗老年 CLL 患者,ORR 及 CR 率与 CLL8 研究相仿,但中位 PFS 仅 35.5 个月。针对 CLL8 及 CLL10 研究中使用 FCR 一线治疗患者的大宗回顾性分析显示^[6],FCR 减量>标准剂量的 20%影响患者 PFS(减量组 45.2 个月 vs 足量组 60.0 个月, $P<0.001$),多因素分析发现,年龄>60 岁、Binet 分期 C 期、血清 β 2-微球蛋白>3.5 mg/L 均为引起减量的危险因素。同样,Bouvet 等^[7]回顾性分析了 106 例接受 FCR 一线治疗的患者,结果显示当 FC 维持标准剂量或减量在标准剂量的 20%以内,而利妥昔单抗采用 375 mg/m² 固定剂量治疗时,患者的中位 PFS 较标准剂量组显著缩短,但不影响 ORR 及 MRD 转阴率。然而,邱录贵教授团队报道了 43 例接受 FCR 一线治疗的中国患者^[8],均接受利妥昔单抗 375 mg/m² 固定剂量治疗,CR 率为 46.5%,同时取得了 67 个月中位 PFS 的良好疗效且安全性可控,这与使用标准剂量利妥昔单抗的 CLL8 研究结果相类似。FCR 方案中利妥昔单抗标准剂量为第 1 个疗程使用 375 mg/m²,在第 2~6 个疗程使用 500 mg/m²,本组患者所有疗程均使用利妥昔单抗 375 mg/m² 固定剂量,ORR 为 91.4%,CR/CRi 率为 51.5%,中位 PFS 为 61.7 个月,均与 CLL8 研究类似,提示利妥昔单抗采用 375 mg/m² 固定剂量一线治疗 CLL,也可与标准剂量一样取得较好的治疗反应及长期生存。

免疫化疗时代的预后模型 CLL-IPI^[9]中,包含了年龄、临床分期、血清 β 2-微球蛋白水平、IGHV 基因突变状态^[10]和 TP53 基因状态 5 个指标,其中 TP53 基因状态是分值占比最大的一个预后因素。本组患者中 IGHV 突变状态由于数据缺失较多未纳入分析,但观察到合并 TP53 异常是影响 PFS 的独立预后因素。FCR 方案不能克服 TP53 基因异常带来的不良预后,CLL8 研究中,FCR 组 TP53 基因缺失亚组患者的中位 PFS 仅 11.2 个月^[4];中国患者中,李建勇教授团队报道了 118 例接受传统免疫化疗一线治疗的 TP53 基因异常 CLL 患者^[11],其中含氟达拉滨化疗组中位 PFS 为 13 个月。本研究中 4 例患者通过 FISH 和(或)NGS 方法检测出 TP53 基因异常,1 例为 TP53 基因缺失,

3 例为 TP53 基因突变,且 TP53 基因异常患者的中位 PFS 明显短于 TP53 基因正常者($P=0.025$)。以 BTKi 为代表的小分子靶向药物的问世,为这部分高危患者提供了更多的治疗选择。其中伊布替尼作为第一代 BTKi,含伊布替尼方案(伊布替尼单药或伊布替尼联合 CD20 单抗)治疗伴 TP53 基因异常的初发 CLL 患者的临床研究汇总分析表明,89 例患者 4 年预估 PFS 率为 79%,4 年 OS 率为 88%^[12]。真实世界研究中,伊布替尼单药治疗 100 例伴 TP53 基因异常的初发 CLL 患者^[13],2 年 PFS 率为 82%,2 年 OS 率为 92%。无论在临床研究还是真实世界研究中,伊布替尼相比传统免疫化疗均显著改善了这部分患者的生存。本研究中 4 例伴 TP53 基因异常的患者在疾病进展后均使用含伊布替尼的二线治疗,其中 3 例至本文随访截止时维持疾病缓解状态,1 例转化为弥漫大 B 细胞淋巴瘤,同时检测出磷脂酶 C γ 2 基因突变导致伊布替尼耐药,最终死亡。目前,针对 BTKi 耐药的患者,使用其他靶向药物如 BCL-2 抑制剂、PI3K 抑制剂以及 CAR-T 细胞治疗都是后续尝试的方向^[14]。

免疫功能缺陷是 CLL 的一大特征,部分患者可在 CLL 确诊前数年即出现,且其发生率随疾病进程而增加^[15]。本组患者治疗前 IgA 缺乏(<1.00 g/L)发生率高达 54.3%,对 IgA 缺乏组和 IgA 正常组患者的基线特征进一步分析发现,2 组患者的年龄($P=0.695$)、Binet 分期($P=0.457$)、Rai 分期($P=0.273$)、血清 β 2-微球蛋白水平($P=0.192$)、TP53 状态($P=0.272$)、IGHV 突变状态($P=0.569$)均差异无统计学意义,在单因素分析中提示 IgA 缺乏与较短的 OS 相关,但在多因素分析中未能发现统计学差异。由于参考值范围及检测时间点(诊断时或治疗前)不同,已报道的低免疫球蛋白血症发生率差异很大,各类型低免疫球蛋白血症发生率为 3%~64%,且其对感染发生率及疾病预后的价值存在争议^[16]。一项来自梅奥的研究中,1485 例初诊 CLL 患者低 IgG(<757 mg/dL)发生率为 26%,低 IgG 与进展分期(Rai III~IV 期)及 CD49d 高表达相关,单因素分析中与至首次治疗时间较短相关,但在多因素分析中未达统计学差异^[17]。Mauro 等^[18]分析 899 例 Binet A 期患者,在接受治疗前低 IgG(<760 mg/dL)不增加 ≥ 3 级感染事件的发生率,仅侵袭性病程患者更易在疾病进程中发生低免疫球蛋白血症及 ≥ 3 级感染事件。所有免疫球蛋白中,IgA 似乎具有一定预后价值,IgA 缺乏在部分研究中被报道与较短的至首次治疗时间和(或)OS 相关^[19-21]。

本研究中 7 例(20.0%)发生 ≥ 3 级感染,15 例(42.9%)发生 ≥ 3 级血液学不良反应,较 CLL8 研

究稍低,总体安全可控。但本研究为单中心、小样本回顾性研究,大样本的前瞻性研究有助于进一步明确利妥昔单抗减量对FCR方案疗效的影响。低丙种球蛋白血症作为CLL患者常见的合并症,目前尚无统一的阈值标准,在部分研究中是首次治疗时间和OS的不良预后因素,但其预后价值目前尚存争议,有待进一步大样本前瞻性研究验证。FCR方案作为长期疗效得到证实的限时治疗方案,在靶向治疗时代仍可作为<65岁、一般体能良好、无TP53异常、IGHV基因突变型CLL患者的一线推荐方案,利妥昔单抗采用375 mg/m²固定剂量也可取得不错的疗效及长期生存。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hallek M, Shanafelt TD, Eichhorst B. Chronic lymphocytic leukaemia [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10129): 1524-1537.
- [2] 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.
- [3] Wierda WG, Rawstron A, Cymbalista F, et al. Measurable residual disease in chronic lymphocytic leukemia: expert review and consensus recommendations [J]. *Leukemia*, 2021, 35(11): 3059-3072.
- [4] 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.
- [5] Herishanu Y, Tadmor T, Braester A, et al. Low-dose fludarabine and cyclophosphamide combined with standard dose rituximab(LD-FCR) is an effective and safe regimen for elderly untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: The Israeli CLL study group experience [J]. *Hematol Oncol*, 2019, 37 (2): 185-192.
- [6] Kovacs G, Bahlo J, Kluth S, et al. Prognostic Impact and Risk Factors of Reducing Prescribed Doses of Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab(FCR) during Frontline Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia(CLL)[J]. *Blood*, 2015, 126(23): 4156.
- [7] Bouvet E, Borel C, Obéric L, et al. Impact of dose intensity on outcome of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen given in the first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia [J]. *Haematologica*, 2013, 98(1): 65-70.
- [8] 王婷玉, 易树华, 王轶, 等. 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[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(7): 543-548.
- [9] Molica S, Giannarelli D, Mirabelli R, et al. Chronic lymphocytic leukemia international prognostic index (CLL-IPI) in patients receiving chemoimmuno or targeted therapy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(10): 2005-2008.
- [10] 李姮, 王婷玉, 尹乐, 等. 慢性淋巴细胞白血病免疫球蛋白重链可变区突变状态、基因片段使用特征及对预后的影响[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(12): 1025-1029.
- [11] 李晓彤, 朱华渊, 王莉, 等. 传统免疫化疗时代118例TP53基因异常慢性淋巴细胞白血病患者生存分析[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(5): 378-383.
- [12] Allan JN, Shanafelt T, Wiestner A, et al. Long-term efficacy of first-line ibrutinib treatment for chronic lymphocytic leukaemia in patients with TP53 aberrations: a pooled analysis from four clinical trials [J]. *Br J Haematol*, 2022, 196(4): 947-953.
- [13] Visentin A, Mauro FR, Cibien F, et al. Continuous treatment with Ibrutinib in 100 untreated patients with TP53 disrupted chronic lymphocytic leukemia: A real-life campus CLL study [J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(3): E95-E99.
- [14] 沈晖, 朱华渊, 李建勇. BCL-2抑制剂在慢性淋巴细胞白血病中的研究进展 [J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(1): 77-81.
- [15] Vitale C, Boccellato E, Comba L, et al. Impact of Immune Parameters and Immune Dysfunctions on the Prognosis of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(15): 3856.
- [16] Smolej L. Incidence and prognostic significance of serum immunoglobulins and paraproteins in patients with chronic lymphocytic leukaemia: another valuable piece of the puzzle [J]. *Br J Haematol*, 2020, 190(6): 815-816.
- [17] Parikh SA, Leis JF, Chaffee KG, et al. Hypogammaglobulinemia in newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia: Natural history, clinical correlates, and outcomes [J]. *Cancer*, 2015, 121(17): 2883-2891.
- [18] Mauro FR, Morabito F, Vincelli ID, et al. Clinical relevance of hypogammaglobulinemia, clinical and biologic variables on the infection risk and outcome of patients with stage A chronic lymphocytic leukemia [J]. *Leuk Res*, 2017, 57: 65-71.
- [19] Reda G, Cassin R, Gentile M, et al. IgA hypogammaglobulinemia predicts outcome in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Leukemia*, 2019, 33(6): 1519-1522.
- [20] Ishdorj G, Streu E, Lambert P, et al. IgA levels at diagnosis predict for infections, time to treatment, and survival in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood Adv*, 2019, 3(14): 2188-2198.
- [21] Corbingi A, Innocenti I, Tomasso A, et al. Monoclonal gammopathy and serum immunoglobulin levels as prognostic factors in chronic lymphocytic leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2020, 190(6): 901-908.

(收稿日期:2022-05-04)

(本文编辑:叶莎)