

· 临床研究 ·

RDW对初诊慢性粒细胞白血病慢性期患者TKI治疗反应的早期预测价值

胡金花,徐子瑶,孙倩,刘文洁,洪鸣,钱思轩*

南京医科大学第一附属医院血液科,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨初诊慢性粒细胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML)患者红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)与酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)早期治疗反应(治疗后3、6、12个月)的关系。方法:回顾性分析175例2010年10月—2021年8月在南京医科大学第一附属医院接受治疗的初诊CML慢性期(CML-CP)患者,均接受一代或二代TKI(伊马替尼或尼洛替尼、达沙替尼、氟马替尼)治疗,依据治疗反应分为最佳反应、警告和治疗失败组,结合初诊时RDW及相关临床资料对预后影响的分析。利用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)优化临床指标的cut-off值。结果:初诊时RDW \geq 16.15%的患者3个月和6个月治疗反应(警告和失败)明显多于RDW低者($P < 0.05$)。分析TKI治疗3个月疗效为警告且未早期换药患者,结合初诊时的RDW,发现高RDW组在6个月或12个月时治疗失败率明显高于低RDW组($P < 0.05$)。结论:CML-CP患者RDW为TKI早期治疗反应(3和6个月)的独立预测指标;3个月为警告患者且RDW高者在6个月和12个月更易发生治疗失败。

[关键词] 慢性粒细胞白血病;红细胞分布宽度;TKI;治疗反应**[中图分类号]** R733.7**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2022)05-690-06**doi:** 10.7655/NYDXBNS20220514

Early predictive value of RDW in response to TKI in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia patients

HU Jinhua, XU Ziyao, SUN Qian, LIU Wenjie, HONG Ming, QIAN Sixuan*

Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to investigate the association of red blood cell distribution width (RDW) to the treatment response in the newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia (CML) after 3 months, 6 months and 12 months of tyrosine kinase inhibitor (TKI) treatment. **Methods:** A retrospective analysis of 175 newly diagnosed CML chronic phase patients who were treated in the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from October 2010 to August 2021, all patients were treated with first-generation TKI (imatinib) or second-generation TKI (nilotinib, dasatinib and flumatinib). According to the treatment response, they were divided into two groups: the optimal response group and the warning or treatment failure group, to analyze the influence of RDW and related clinical data on treatment response. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to optimize the cut-off values of clinical indicator. **Results:** Patients with RDW \geq 16.15% at first diagnosed had significantly worse response (warnings and failures) to treatment at 3 and 6 months than those with lower RDW ($P < 0.05$). Analyzing the patients who did not achieve the best response after 3 months of TKI treatment and did not change the treatment early, combined with the RDW at the first diagnosed, it was found that the treatment failure rate of the high RDW group at 6 or 12 months was significantly higher than that of the low RDW group ($P < 0.05$). **Conclusion:** RDW at the first diagnosis of CML-CP patients is an independent predictor for early treatment response (3 and 6 months) of TKI. Patients with high RDW and warning for the 3-month efficacy evaluation are more likely to fail treatment at 6 and 12 months

[Key words] chronic myeloid leukemia; red blood cell distribution width; TKI; treatment response

[J Nanjing Med Univ, 2022, 42(05): 690-695]

[基金项目] 国家自然科学基金(81870119, 82170153)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: qiansx@medmail.com.cn

慢性粒细胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML)是骨髓造血干细胞克隆性增殖形成的恶性肿瘤,其特征是9号和22号染色体长臂易位形成ph染色体和BCR-ABL融合基因,编码具有活性的致病性酪氨酸激酶,是CML疾病发生发展的分子基础^[1]。一代酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)伊马替尼作为一线治疗药物使CML患者10年生存率达85%~90%,尼洛替尼、达沙替尼等二代TKI一线治疗CML能够获得更快的分子学反应,逐步成为CML患者的一线治疗方案之一^[2]。TKI治疗期间应定期监测血液学、细胞遗传学及分子学反应(MMR),定期评估患者TKI治疗耐受性,参照中国CML患者治疗反应标准进行治疗反应评估,结合患者耐受性,随时调整治疗方案。早期MMR至关重要,特别是TKI治疗3个月的BCR-ABL水平^[3]。临床治疗反应包括最佳反应、治疗失败以及警告。治疗失败以及警告的患者在评价治疗依从性、患者的药物耐受性、合并用药基础上及时行BCR-ABL激酶区突变检测,适时更换其他TKI^[4]。许多因素影响CML患者慢性期(chronic phase, CP)及生存期,而CML-CP患者评分系统的有效性尚不足以预测预后^[5]。

红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)是衡量红细胞体积变化范围的指标。在临床实践中, RDW通常被用于确定贫血的原因,缺铁性贫血、叶酸或维生素B12缺乏性贫血患者的RDW值较高,而地中海贫血患者则相对较低。此外, RDW升高被报道与其他病理生理状态相关,如心血管事件、癌症及自生免疫性疾病等^[6-7], RDW也是血液系统恶性肿瘤的预后因子^[8],接受TKI治疗的CML-CP患者,确诊时RDW较高是一项负面预后因素^[9]。而对于接受TKI治疗的CML患者,其初诊时RDW及与早期治疗反应的相关性鲜有报道,故本研究分析CML-CP患者初诊时的RDW,探讨其与早期治疗反应(3、6、12个月)的相关性和预测价值,评估早期警告患者疗效,协助临床用药。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2010年10月—2021年8月在南京医科大学第一附属医院血液科收治的219例CML患者为研究对象,按照以下纳入、排除标准,最终175例纳入分析,其中男118例(67.4%),女57例(32.6%),年龄19~79岁,中位年龄47岁。74例(42.3%)为伊马替尼一线治疗,101例(57.7%)为二代TKI治疗,包括

达沙替尼、尼洛替尼、氟马替尼。纳入标准:①所有患者均经形态学、细胞遗传学、分子生物学检查,根据典型临床表现,合并Ph染色体或BCR-ABL1融合基因阳性确诊为CML;②初诊进行RDW水平检测。排除标准:①加速期;②急变期;③临床资料不完整。

1.2 方法

回顾性录入患者病例资料,收集患者初诊时外周血RDW。175例患者在治疗3个月后进行细胞遗传学、分子生物学检测评估疗效,其中158例在治疗6个月、122例在治疗12个月再次进行疗效评估。同时纳入了初诊外周血白细胞(white blood cells counts, WBC)、血小板(platelets, PLT)、脾肿大、Sokal、ELTS、EUTOS危险度评分等可能影响预后的临床资料。

1.3 统计学方法

采用SPSS 23.0软件进行统计学分析;Graphpad Prism 7.0软件进行制图。两组间的连续变量比较采用 t 检验或Mann-Whitney U 检验。分类变量比较采用卡方或Fisher's精确检验。运用ROC曲线得到RDW最佳cut-off值。二元Logistics回归分析治疗反应的影响因素。 P 值为双侧, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CML-CP患者基本临床资料分析

3个月达最佳反应的患者共131例,警告/治疗失败共44例。初诊WBC、初诊RDW、EUTOS评分、TKI种类在3个月达最佳反应和警告/治疗失败,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$),年龄、性别、PLT、脾肿大、Sokal评分、ELTS评分在两组间差异无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

2.2 初诊时RDW与治疗反应的关系

根据3个月、6个月治疗反应,运用ROC曲线分析初诊RDW截断值,得到曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为0.648(95%CI:0.554~0.742)、0.684(95%CI:0.593~0.775),通过最大约登指数得到最佳cut-off值为16.15%,灵敏度分别为77%和81%,特异度分别为50%和57%。以此将初诊RDW分为两组:RDW < 16.15%为低RDW组, RDW \geq 16.15%为高RDW组。175例患者在治疗3个月后进行治疗反应评估,131例(74.85%)达最佳反应、40例(22.86%)警告、4例(2.28%)治疗失败。其中158例在治疗6个月后进行治疗反应评估,115例(72.78%)达最佳反应,27例(17.08%)警告,16例(10.12%)治

表1 CML-CP患者3个月治疗反应与临床特征的关系

Table 1 Relationship between 3-month treatment response and clinical characteristics of CML-CP patients

临床资料	总体(n=175)	最佳反应(n=131)	警告/失败(n=44)	P值
年龄(岁)	47.0(19.0~79.0)	49.0(19.0~79.0)	46.5(19.0~67.0)	0.221
性别[n(%)]				0.321
男	118(67.4)	91(69.5)	27(61.4)	
女	57(32.6)	40(30.5)	17(38.6)	
TKI[n(%)]				<0.001
一代	74(42.3)	45(34.4)	29(65.9)	
二代	101(57.7)	86(65.6)	15(34.1)	
WBC($\times 10^9$ 个/L)	75.5(1.6~650.7)	57.0(1.6~650.7)	143.8(3.5~581.0)	0.010
初诊RDW(%)	16.5(13.2~27.0)	16.1(13.2~25.1)	17.0(13.5~27.0)	0.006
PLT($\times 10^9$ 个/L)	409.0(53.0~2 691.0)	399.0(89.0~2 691.0)	430.5(53.0~1 538.0)	0.795
脾肿大				0.457
是	83(47.4)	60(45.8)	23(52.3)	
否	92(52.6)	71(54.2)	21(47.7)	
Sokal评分[n(%)]				0.344
低	78(44.6)	60(45.8)	18(40.9)	
中	76(43.4)	58(44.3)	18(40.9)	
高	21(12.0)	13(9.9)	8(18.2)	
ELTS评分[n(%)]				0.153
低	137(78.3)	106(80.9)	31(70.5)	
中	30(17.1)	21(16)	9(20.5)	
高	8(4.6)	4(3.1)	4(9.1)	
EUTOS评分[n(%)]				0.030
低	152(86.9)	118(90.1)	34(77.3)	
高	23(13.1)	13(9.9)	10(22.7)	

疗失败。122例在治疗12个月后再次进行治疗反应评估,88例(72.13%)达最佳反应,21例(17.21%)警告、13例(10.65%)治疗失败。分析TKI治疗3、6和12个月后治疗反应和初诊RDW关系,高RDW组与低RDW组比较,在3、6个月治疗反应明显差(P值分别为0.002、<0.001),12个月疗效评估无明显差异(P>0.05,表2)。分析治疗3、6、12个月后达最佳反应和警告/治疗失败患者初诊RDW,如图1所示,TKI治疗3、6个月达最佳反应患者初诊RDW较警告/治疗失败患者低。[(16.58±2.13)% vs. (17.66±2.49)%、(16.38±2.04)% vs. (17.81±2.55)%],差异有统计学差异(P值分别为0.006、<0.001),12个月评估最佳疗效和警告/失败患者RDW值无差异[(16.67±2.03)% vs. (17.47±2.57)%、P=0.075)。

2.3 初诊RDW对治疗反应的预测价值

对上述3个月达警告的40例患者继续进行6个月疗效评估及用药情况分析,其中1例发生突变,2例初诊RDW≥16.15%患者于3个月早期换药,在6个

表2 初诊RDW与TKI治疗反应关系

Table 2 Relationship between newly diagnosed RDW and TKI treatment response

组别	3个月最佳/警告/失败(n=175)	6个月最佳/警告/失败(n=158)	12个月最佳/警告/失败(n=122)
低RDW	66/10/0	66/6/2	42/8/5
高RDW	65/30/4	49/21/14	46/13/8
P值	0.002	<0.001	0.640

月评估时均达最佳疗效。余37例患者中35例在治疗6个月有可评估的分子学及遗传学数据。对3个月警告未换药的35例患者进行6个月或12个月疗效评估见图2。35例未早期换药的警告患者中,6个月疗效评估治疗失败率增高(52%),与RDW升高有相关趋势(P=0.015,表3)。综合分析上述治疗3个月警告且未换药患者在TKI治疗6个月或12个月疗效评估与RDW值的关系,6个月或12个月疗效评估中治疗失败率增高(66.7%),与RDW升高有相关趋势(P=0.041),6个月疗效评估显著性更大。

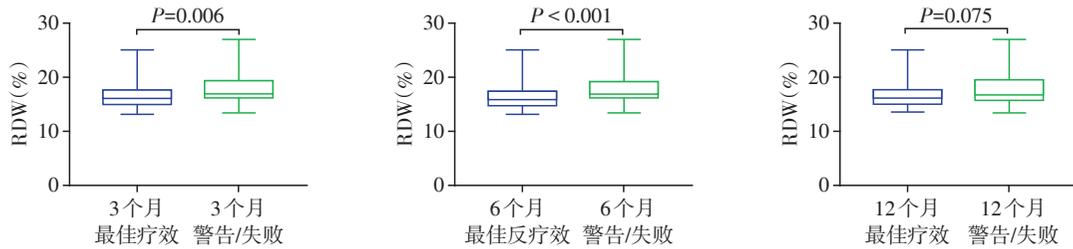
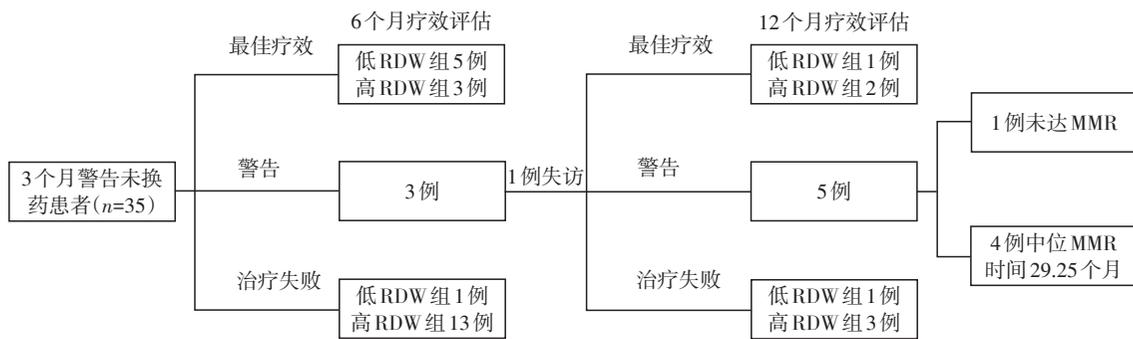


图1 TKI治疗3、6、12个月后达最佳反应和警告/失败患者初诊RDW比较

Figure 1 Comparison of RDW between patients with best response and patients with warning/failure after 3, 6, and 12 months of TKI treatment



MMR: 主要分子学反应。

图2 3个月警告未换药患者疗效评估及预后

Figure 2 Efficacy evaluation and prognosis of patients with 3-month warning and no treatment change

表3 3个月警告且未换药患者6个月/12个月疗效评估
Table 3 The 6-month/12-month curative effect evaluation for patients with 3-month warning and no treatment change [n(%)]

评估时间	疗效	高RDW组	低RDW组	P值
6个月(n=35)	最佳	3(12.0)	5(50.0)	0.015
	警告	9(36.0)	4(40.0)	
	失败	13(52.0)	1(10.0)	
6/12个月(n=34)	最佳	5(20.8)	6(60.0)	0.041
	警告	3(12.5)	2(20.0)	
	失败	16(66.7)	2(20.0)	

追溯图2中6个月或12个月疗效评估均为警告的5例患者达主要MMR时间,1例至随访结束时未达MMR,其余4例中位MMR时间为29.25个月。由此推测,TKI治疗12个月内评估持续警告患者疗效欠佳,达MMR时间较长,且初诊RDW值偏高患者12个月内治疗失败可能性较大,建议早期更换TKI。

分析了其他因素对治疗反应的影响。其中初诊WBC依据3个月治疗反应,运用ROC曲线分析初诊WBC对早期治疗反应的预测价值,得到WBC最佳cut-off值为 149.36×10^9 个/L(AUC=0.659,95%CI:0.564~0.754,灵敏度57%,特异度75%)。单因素分析结果显示,WBC $\geq 149.36 \times 10^9$ 个/L、RDW $\geq 16.15\%$

与3个月和6个月治疗反应不佳相关($P < 0.001$ 或 $P < 0.05$),二代TKI较一代TKI有更好的疗效($P < 0.001$ 或 $P < 0.05$),EUTOS评分高危与3个月疗效不佳相关($P < 0.05$),与6个月治疗反应无明显相关($P > 0.05$),而年龄、PLT和脾肿大与3个月和6个月治疗反应无明显相关(表4)。对表4中 $P < 0.05$ 的因素包括TKI种类、初诊WBC、初诊RDW和EUTOS评分纳入多因素Logistic回归分析,其中由表5结果可见,RDW $< 16.15\%$ 是3个月最佳疗效的独立预测指标,进一步进行6个月治疗反应多因素分析,得到相同结果。此外,二代TKI也是最佳反应独立影响因素。WBC $\geq 149.36 \times 10^9$ 个/L、RDW $\geq 16.15\%$ 提示治疗反应不佳。

3 讨论

红细胞是血液中数量最多、最常见的血细胞类型,RDW表示红细胞体积的异质性即红细胞大小不均。RDW作为一个易于检测的全身炎症反应标志物,与许多病理生理学状态有关。既往研究表明,高RDW和死亡风险增加有关^[10],是肿瘤疾病的不良预后因素^[7]。RDW的增加通过影响红细胞的产生和存活导致红细胞稳态的严重失调^[11]。多项研究表明,RDW与炎症因子呈正相关^[10,12],Demirkol

表4 治疗反应的单因素分析

Table 4 Univariate analysis of treatment response

影响因素	3个月		6个月	
	OR(95%CI)	P值	OR(95%CI)	P值
年龄	0.985(0.960~1.009)	0.220	0.975(0.951~1.000)	0.054
PLT	1.0(0.999~1.001)	0.793	1.0(0.999~1.001)	0.994
WBC($\geq 149.36 \times 10^9$ 个/L vs. $< 149.36 \times 10^9$ 个/L)	3.907(1.911~7.989)	0.001	3.573(1.713~7.453)	0.001
RDW($\geq 16.15\%$ vs. $< 16.15\%$)	3.452(1.576~7.560)	0.002	5.893(2.513~13.820)	0.001
TKI(二代 vs. 一代)	0.271(0.132~0.556)	0.001	0.473(0.232~0.962)	0.039
EUTOS评分(高危 vs. 低危)	2.67(1.076~6.622)	0.034	1.962(0.741~5.193)	0.175
脾肿大	1.211(0.598~2.450)	0.600	1.698(0.815~3.541)	0.158

表5 治疗反应的多因素 Logistic 回归分析

Table 5 Multivariate Logistic regression analysis of treatment response

影响因素	3个月		6个月	
	OR(95%CI)	P值	OR(95%CI)	P值
WBC($\geq 149.36 \times 10^9$ 个/L vs. $< 149.36 \times 10^9$ 个/L)	0.252(0.107~0.595)	0.002	0.389(0.167~0.907)	0.029
RDW($\geq 16.15\%$ vs. $< 16.15\%$)	0.389(0.159~0.950)	0.038	0.214(0.084~0.542)	0.001
TKI(二代 vs. 一代)	5.584(2.413~12.919)	0.001	2.865(1.276~6.429)	0.011
EUTOS评分(高危 vs. 低危)	0.639(0.218~1.868)	0.413	0.960(0.318~2.902)	0.943

等^[13]研究发现炎症损害红细胞生成导致红细胞成熟障碍,从而导致RDW增加。因此,RDW增加可能是炎症和肿瘤发生之间的桥梁,与癌症患者不良预后相关^[7]。近年来,RDW逐渐被认为是多种癌症的独立预后因子^[14]。高RDW与各种实体肿瘤的预后不良相关,如食道癌、直肠癌、乳腺癌等^[15-17],甚至发生在一些血液系统肿瘤^[18-20]。

研究发现,高RDW被认为是多发性骨髓瘤、霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病和慢性粒细胞白血病的不良预后因素^[8,21-23],而关于初诊RDW与TKI早期治疗反应及辅助用药情况的报道较少。本研究发现CML-CP初诊时高RDW患者在TKI治疗3、6个月后警告和治疗失败率较低RDW患者高,且警告/治疗失败患者初诊RDW较最佳反应患者高,12个月疗效评估及RDW值两组间无显著差异,与相关报道一致^[24]。这些现象提示初诊时高RDW患者早期治疗反应较低RDW患者差。

通过对3、6个月治疗反应的多因素分析,发现初诊时低RDW是预测早期最佳反应的独立影响因素,高RDW提示治疗反应不佳。此外,WBC $< 149.36 \times 10^9$ 个/L和二代TKI也是治疗最佳反应的独立影响因素,与相关报道一致^[25-26]。在分析治疗3个月警告患者换药情况及6个月或12个月治疗反应时,发现3个月警告且未早期换药的患者中,初诊RDW较高的患者在12个月内疗效评估时治疗失败

率增高,与RDW增高有一定相关性,且6个月评估时显著性更大。追溯12个月内疗效评估持续警告患者,其中位MMR时间较长,推测12个月内疗效评估持续警告患者治疗效果欠佳。本研究结果表明,初诊RDW值较高的CML-CP患者TKI早期治疗效果较低RDW患者差,初诊时RDW $< 16.15\%$ 是预测早期最佳反应的独立影响因素。治疗3个月后疗效评估达警告患者,其6个月或12个月更易发生治疗失败,12个月内持续警告患者治疗效果欠佳,建议早期更换TKI治疗。

综上,初诊RDW可作为CML-CP患者TKI早期治疗反应的预测指标,初诊RDW值的水平结合评分系统可大致为TKI治疗CML-CP的疗效提供参考依据,从而协助临床早期换药。由于本研究为回顾性分析,仍需前瞻性临床研究和扩大样本量进一步验证,同时需要深入探讨RDW预测现象的机制。

[参考文献]

- [1] 杨丽霞,刘文洁,孙倩,等. NK细胞绝对值对初诊慢性粒细胞白血病慢性期患者TKI治疗反应的预测价值[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2020, 40(7): 991-995
- [2] JABBOUR E, KANTARJIAN H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring [J]. Am J Hematol, 2020, 95(6), 691-709
- [3] HANFSTEIN B, MÜLLER M C, HEHLMANN R, et al.

- Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML) [J]. *Leukemia*, 2012, 26 (9) : 2096-2102
- [4] 王建祥. 慢性髓性白血病中国诊断与治疗指南[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(5):353-364
- [5] GURREA S D, GLAUCHE I, TAUER J T, et al. Can prognostic scoring systems for chronic myeloid leukemia as established in adults be applied to pediatric patients [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(8):1363-1371
- [6] CETIN S, YILDIZ S S, Keskin K, et al. RDW value may increase the diagnostic accuracy of MPS [J]. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*, 2021, 55(1):76-80
- [7] YUKSEL C, ERSEN O, CULCU S, et al. Prognostic role of red distribution width (RDW) value in gastric cancer [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2021, 31(1):21-26
- [8] LISHA A I, SHIDAI M U, YU H U. Prognostic role of RDW in hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Cell Int*, 2018, 18:61
- [9] MAO X L, XI Y M, LI Z J, et al. Higher red blood cell distribution width at diagnose is a simple negative prognostic factor in chronic phase-chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: A retrospective study[J]. *Medicine*, 2021, 100(10):e24003
- [10] MISZCZYK M, JABLONSKA I, MAGROWSKI Ł, et al. The association between RDW and survival of patients with squamous cell carcinoma of the tongue. Simple, cheap and convenient? [J]. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2020, 25(4):494-499
- [11] MENG S, MA Z, LU C Y, et al. Prognostic value of elevated red blood cell distribution width in Chinese patients with multiple myeloma [J]. *Ann Clini Lab Sci*, 2017, 47(3):282-290
- [12] HERRAEZ I, BENTO L, CAMPO R D, et al. Prognostic role of the red blood cell distribution width (RDW) in hodgkin lymphoma[J]. *Cancers*, 2020, 12(11):3262
- [13] DEMIRKOL S, BALTA S, CAKAR M, et al. Red cell distribution width: a novel inflammatory marker in clinical practice[J]. *Cardiol J*, 2013, 20(2):209
- [14] YANG D, QUAN W, WU J, et al. The value of red blood cell distribution width in diagnosis of patients with colorectal cancer[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 479:98-102
- [15] HAN F, LIU Y, CHENG S, et al. Diagnosis and survival values of neutrophil - lymphocyte ratio (NLR) and red blood cell distribution width (RDW) in esophageal cancer [J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 488:150-158
- [16] ZHANG X, WU Q, HU T, et al. Elevated red blood cell distribution width contributes to poor prognosis in patients undergoing resection for nonmetastatic rectal cancer [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(3):e9641
- [17] LU F, PAN S, QI Y W, et al. The clinical application value of RDW, CA153, and MPV in breast cancer [J]. *Clin Lab*, 2021, 67(2). doi:10.7754/Clin.Lab.2020.200507
- [18] LI T, LI X, CHEN H, et al. Higher red blood cell distribution width is a poor prognostic factor for patients with chronic myeloid leukemia [J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13:1233-1243
- [19] SHEHATA A, AIDESOKY A, Gohar S F, et al. Plasma fibrinogen level as possible prognostic biomarker in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Hematology*, 2019, 24 (1) : 103-107
- [20] ZHOU D, XU P, PENG M, et al. Pre-treatment red blood cell distribution width provides prognostic information in multiple myeloma [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 481:34-41
- [21] MA Y, JIN Z, ZHOU S, et al. Prognostic significance of the red blood cell distribution width that maintain at high level following completion of first line therapy in multiple myeloma patients [J]. *Oncotarget*, 2018, 9 (11) : 10118-10127
- [22] ZHOU D, XU P, PENG M, et al. Pre-treatment red blood cell distribution width provides prognostic information in multiple myeloma [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 481:34-41
- [23] HERRAEZ I, BENTO L, CAMPO R D, et al. Prognostic role of the red blood cell distribution width (RDW) in hodgkin lymphoma [J]. *Cancers*, 2020, 12(11):3262
- [24] MAO X L, XI Y M, LI Z J, et al. (2021). Higher red blood cell distribution width at diagnose is a simple negative prognostic factor in chronic phase-chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: a retrospective study [J]. *Medicine*, 2021, 100(10):e24003
- [25] QIN Y Z, JIANG Q, JIANG H et al. Combination of white blood cell count at presentation with molecular response at 3 months better predicts deep molecular responses to imatinib in newly diagnosed chronic - phase chronic myeloid leukemia patients [J]. *Medicine*, 2016, 95(2):e2486
- [26] CORTES J, REA D, LIPTON J H, et al. Treatment-free remission with first- and second-generation tyrosine kinase inhibitors [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(3):346-357

[收稿日期] 2022-02-13

(本文编辑:唐震)