

NCCN 肿瘤学临床实践指南 (NCCN Guidelines® (NCCN 指南))

毛细胞白血病

2017 年第 2 版 — 2017 年 2 月 21 日

NCCN.org

继续

* Andrew D. Zelenetz, 医学博士, 博士 / 主席 † ‡
Memorial Sloan-Kettering 癌症中心

* Leo I. Gordon, 医学博士 / 联合副主席 † §
西北大学 Robert H. Lurie
综合癌症中心

* William G. Wierda, 医学博士, 博士 / 联合副主席
† ‡
德州大学 MD Anderson 癌症中心

Jeremy S. Abramson, 医学博士 † ‡
麻省总医院癌症中心

Ranjana H. Advani, 医学博士 †
斯坦福大学癌症研究所

C. Babis Andreadis, 医学博士, MSCE † ‡
加州大学旧金山分校 (UCSF) Helen Diller 家庭
综合癌症中心

Nancy Bartlett, 医学博士 †
Barnes - 犹太医院
Siteman 癌症中心和
华盛顿大学医学院

John C. Byrd, 医学博士 † ‡ §
俄亥俄州立大学综合性癌症中心 -
James 肿瘤医院和 Solove 研究所

Paolo Caimi, 医学博士 † ‡
凯斯综合癌症中心 / 大学医院 Seidman 癌症中心和
Cleveland 诊所 Taussig 癌症研究所

Julie E. Chang, 医学博士 †
威斯康辛大学卡本癌症中心

Mark W. Clemens, 医学博士 †
德州大学 MD Anderson 癌症中心

Luis E. Fayad, 医学博士 † ‡ †
德州大学 MD Anderson 癌症中心

Richard I. Fisher, 医学博士 † ‡
Fox Chase 癌症中心

Martha J. Glenn, 医学博士 † ‡ ‡ §
犹他州大学 Huntsman 癌症研究所

Thomas M. Habermann, 医学博士 † §
Mayo 诊所癌症中心

Nancy Lee Harris, 医学博士 ≠
麻省总医院癌症中心

Francisco Hernandez-Ilizaliturri, 医学博士 †
Roswell Park 癌症研究所

Richard T. Hoppe, 医学博士 §
斯坦福大学癌症研究所

Steven M. Horwitz, 医学博士 † ‡
Memorial Sloan-Kettering 癌症中心

Mark S. Kaminski, 医学博士 †
密歇根大学综合癌症中心

Christopher R. Kelsey, 医学博士 §
Duke 癌症研究所

Youn H. Kim, 医学博士 † †
斯坦福大学癌症研究所

Susan Krivacic, 公共事务硕士 ¥
顾问

Ann S. LaCasce, 医学博士 †
Dana-Farber/Brigham 与妇女医院
癌症中心

Michael G Martin, 医学博士 †
St. Jude 儿童研究医院 /
田纳西大学健康科学中心

Amitkumar Mehta, 医学博士 † ‡ ‡
阿拉巴马大学伯明翰分校
综合癌症中心

Auayporn Nademanee, 医学博士 † ‡ §
希望之城综合癌症中心

Sameer A. Patel, 医学博士 †
Fox Chase 癌症中心

Pierluigi Porcu, 医学博士 † ‡ †
俄亥俄州立大学综合性
癌症中心 - James 肿瘤医院
和 Solove 研究所

Oliver Press, 医学博士, 博士 † ‡
Fred Hutchinson 癌症研究中心 /
西雅图癌症治疗联盟

Rachel Rabinovitch, 医学博士 §
科罗拉多大学癌症中心

Nishitha Reddy, 医学博士 † §
Vanderbilt-Ingram 癌症中心

Erin Reid, 医学博士 † §
加州大学圣迭戈分校 Moores 癌症中心

Kenneth Roberts, 医学博士 §
耶鲁癌症中心 / Smilow 肿瘤医院

Ayman A. Saad, 医学博士 † §
阿拉巴马大学伯明翰分校综合癌症中心

Erin D. Snyder, 医学博士 ‡
阿拉巴马大学伯明翰分校
综合癌症中心

Lubomir Sokol, 医学博士, 博士 † ‡ ‡ § §
Moffitt 癌症研究中心

Lode J. Swinnen, 医学学士, 手术学士 † §
约翰霍普金斯大学 Sidney Kimmel 综合
癌症中心

Julie M. Vose, 医学博士, 工商管理硕士 † §
Fred & Pamela Buffett 癌症中心

Joachim Yahalom, 医学博士 §
Memorial Sloan-Kettering 癌症中心

NCCN

Mary Dwyer, 理学硕士
Hema Sundar, 博士

继续

[NCCN 指南专家组公开信息](#)

† 肿瘤内科

‡ 血液科 / 血液肿瘤科

§ 放射治疗 / 放射肿瘤学

ξ 骨髓移植

≠ 病理科

‡ 内科

⊖ 皮肤病学

¥ 患者权益代表

* 编委会成员



[NCCN 毛细胞白血病专家组成员](#) [指南更新概要](#)

[诊断和检查 \(HCL-1\)](#)

[治疗、初始治疗和复发 / 难治性指征 \(HCL-2\)](#)

[治疗参考文献 \(HCL-A\)](#)

[支持治疗 \(HCL-B\)](#)

[免疫表型 / 基因检测在成熟 B 细胞和 NK/T 细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用](#) (请参见 [NCCN B 细胞淋巴瘤指南](#))

临床试验 :NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

若要在线查找 NCCN 成员机构进行的临床试验, [请单击此处](#) :

nccn.org/clinical_trials/physician.html。

NCCN 对证据和共识的分类 :所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

请参见 [NCCN 对证据和和共识的分类](#)。

本 NCCN Guidelines® (NCCN 指南) 是作者依据他们对当前所认可治疗方法的观点, 对证据和共识所作的陈述。如需参考或应用 NCCN 指南, 临床医师应根据个人具体的临床情况做出独立的医疗判断, 以确定患者所需的护理和治疗。美国国家综合癌症网络 (The National Comprehensive Cancer Network®, NCCN®) 对于指南内容、使用或应用不做任何表述或担保, 对于其任何方式的应用或使用不承担任何责任。本 NCCN 指南的版权归美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network®) 所有。保留所有权利。未经 NCCN 明确书面许可, 不得以任何形式对 NCCN 指南及其插图进行复制。©2017 年。

NCCN 毛细胞白血病指南 2017 年第 2 版相比 2017 年第 1 版的更新包括：

[HCL-2](#)

- 复发 / 难治性治疗后进展
 - “威罗菲尼” 所在条目增加 “± 利妥昔单抗”
 - 新增 “依鲁替尼” 方案

NCCN 毛细胞白血病指南 2017 年第 1 版相比 2016 年第 3 版的更新内容包括：

[HCL-1](#)

- 检查、条目进行了修订，“育龄期妇女进行的妊娠试验（如拟行化疗或放疗）”。

[HCL-B 2 of 2](#)

- “单克隆抗体治疗和病毒再激活” 信息已删除，该指南链接至 NCCN B 细胞淋巴瘤指南，可供取得详细信息。

诊断^a

基本项目：

- 外周血检查显示毛细胞特征性形态学表现以及骨髓活检样本中网状浸润增加的特征性表现。频繁进行(骨髓)穿刺干抽检查。
- IHC 检查和流式细胞术对鉴别诊断毛细胞性白血病和毛细胞变异不可或缺^b
- 确诊所需的充分免疫表型^{c,d}
 - ▶ IHC 抗原谱：CD20、CD25、CD123、细胞周期蛋白 D1 带或不带。
 - ▶ 流式细胞术应做的细胞表面标记物：CD3、CD5、CD10、CD11c、CD19、CD20、CD22、CD25、CD103
- 行 IHC 检查突变 *BRAF*

某些情况下有助于诊断的检查：

- 分子学分析，以检测：*IGHV* 突变情况
- 如果 IHC 情况不明，进行 *BRAF* 测序以检查 V600E 突变
- 膜联蛋白 A1

检查

基本项目：

- 体检：脾大和 / 或肝大表现；外周淋巴结肿大（不常见）
- 体能状态
- 外周血检查
- CBC、白细胞分类、血小板计数
- 血生化全项并特别注意肾功能状况
- LDH
- 骨髓活检 ± 穿刺涂片
- 如果拟用利妥昔单抗，行乙型肝炎检测^e
- 育龄期妇女进行的妊娠试验（如拟行化疗或放疗）

某些情况下有助于诊断的检查：

- 胸 / 腹 / 盆腔诊断质量增强 CT
- 讨论生育问题和精子储存

见“初始治疗”
(HCL-2)

^a 此项指南适用于毛细胞白血病，而非毛细胞变异。对毛细胞变异的治疗资料尚不充足。

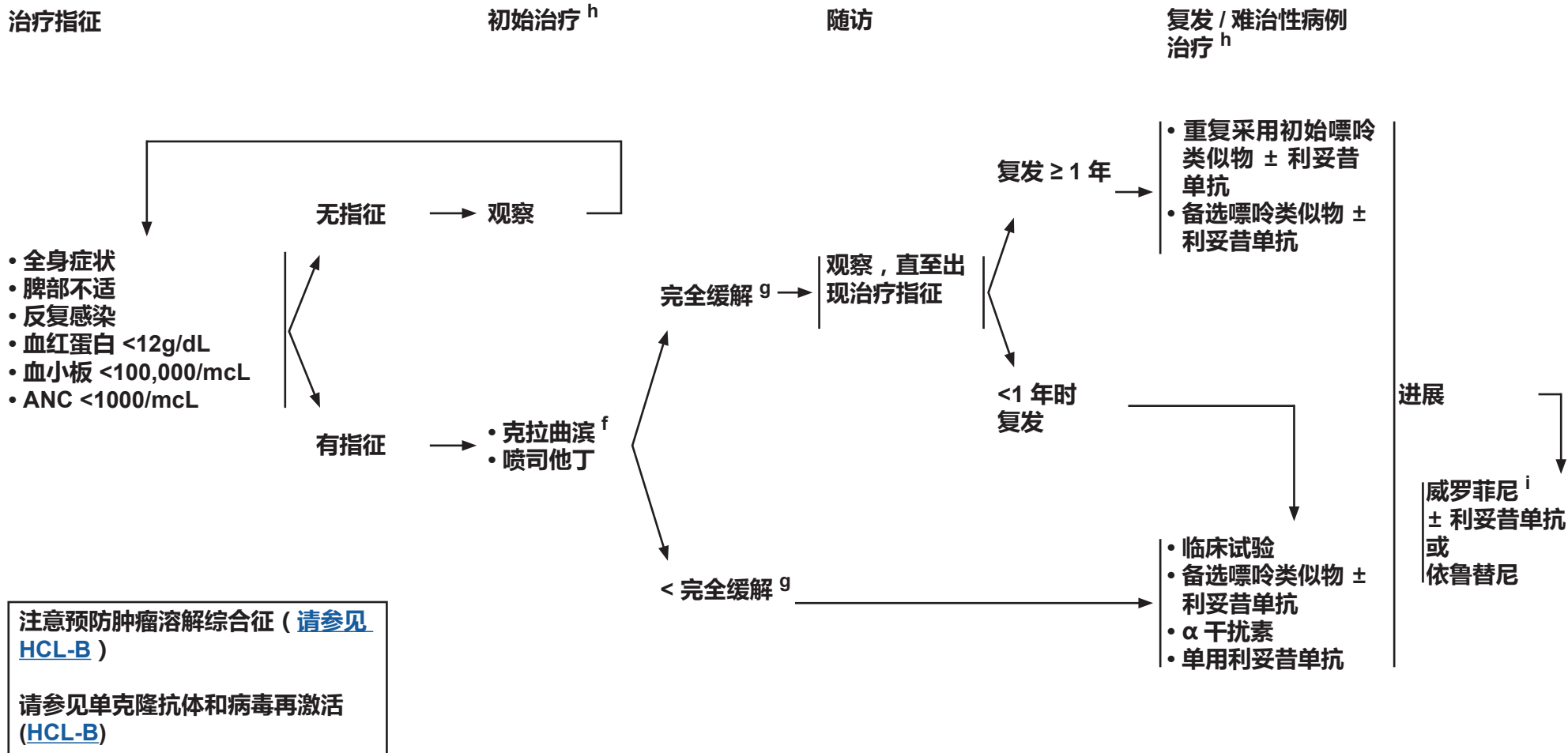
^b 毛细胞变异的特点为 CD25-、CD123-、膜联蛋白 A1-。这有助于区分变异型和典型的 HCL。

^c 典型的免疫表型：CD5-、CD10-、CD11c+、CD20+（强阳性）、CD22+、CD25+、CD103+、CD123+、细胞周期蛋白 D1+、膜联蛋白 A1+。以单核细胞减少为特征。

^d 请参见免疫表型 / 基因检测在成熟 B- 细胞和 NK/T- 细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用（请参见 [NCCN B - 细胞淋巴瘤指南](#)）。

^e 要求进行乙型肝炎病毒检查是因为免疫治疗 + 化疗所带来的病毒再激活的风险。无风险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原及核心抗体。有风险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应加测 e 抗原。如果呈阳性，则测定病毒载量并咨询消化科医师。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参与临床试验。



改编自 : Grever MR. How I treat hairy cell leukemia. Blood 2010;115:21-28.

^f 存在威胁生命的活动性或慢性感染的患者不应给予克拉曲滨治疗。

^g 完全缓解定义为：血球计数恢复 (Hgb >12 g/dL, ANC >1500/mcL, 血小板 >100,000/mcL)，骨髓活检或外周血样本的形态学检查中未发现 HCL 细胞，体检发现器官肿大消退，无疾病症状。微小残留病变的消除 (由流式细胞术、免疫组化、分子学分析检查确定) 有未经证实的价值。

^h 请参见治疗参考文献 (HCL-A)。

ⁱ 应该是嘌呤类似物无效时的治疗方案。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参与临床试验。

治疗参考文献

嘌呤类似物单药治疗

- Flinn IW, Kopecky KJ, Foucar MK, et al. Long-term follow-up of remission duration, mortality, and second malignancies in hairy cell leukemia patients treated with pentostatin. *Blood* 2000;96:2981-2986.
- Goodman GR, Burian C, Koziol JA, Saven A. Extended follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with cladribine. *J Clin Oncol* 2003;21:891-896.
- Zinzani PL, Tani M, Marchi E, et al. Long-term follow-up of front-line treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine. *Haematologica* 2004;89:309-313.
- Chadha P, Rademaker AW, Mendiratta P, et al. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA): long-term follow-up of the Northwestern University experience. *Blood* 2005;106:241-246.
- Robak T, Jamrozziak K, Gora-Tybor J, et al. Cladribine in a weekly versus daily schedule for untreated active hairy cell leukemia: final report from the Polish Adult Leukemia Group (PALG) of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood* 2007;109:3672-3675.
- Else M, Dearden CE, Matutes E, et al. Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis. *Br J Haematol* 2009;145:733-740.
- Zenhausen R, Schmitz SF, Solenthaler M, et al. Randomized trial of daily versus weekly administration of 2-chlorodeoxyadenosine in patients with hairy cell leukemia: a multicenter phase III trial (SAKK 32/98). *Leuk Lymphoma* 2009;50:1501-1511.
- Dearden CE, Else M, Catovsky D. Long-term results for pentostatin and cladribine treatment of hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 2011;52 Suppl 2:21-24.
- Grever M, Kopecky K, Foucar MK, et al. Randomized comparison of pentostatin versus interferon alfa-2a in previously untreated patients with hairy cell leukemia: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1995;13:974-982.
- Tallman MS, Hakimian D, Variakojis D, et al. A single cycle of 2-chlorodeoxyadenosine results in complete remission in the majority of patients with hairy cell leukemia. *Blood* 1992;80:2203-2209.
- Kraut EH, Bouroncle BA, Grever MR. Low-dose deoxycoformycin in the treatment of hairy cell leukemia. *Blood* 1986;68:1119-1122.

利妥昔单抗

- Lauria F, Lenoci M, Annino L, et al. Efficacy of anti-CD20 monoclonal antibodies (Mabthera) in patients with progressed hairy cell leukemia. *Haematologica* 2001;86:1046-1050.
- Nieva J, Bethel K, Saven A. Phase 2 study of rituximab in the treatment of cladribine-failed patients with hairy cell leukemia. *Blood* 2003;102:810-813.
- Thomas DA, O'Brien S, Bueso-Ramos C, et al. Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Blood* 2003;102:3906-3911.

嘌呤类似物加利妥昔单抗

- Else M, Osuji N, Forconi F, et al. The role of rituximab in combination with pentostatin or cladribine for the treatment of recurrent/refractory hairy cell leukemia. *Cancer* 2007;110:2240-2247.
- Else M, Dearden CE, Matutes E, et al. Rituximab with pentostatin or cladribine: an effective combination treatment for hairy cell leukemia after disease recurrence. *Leuk Lymphoma* 2011;52 Suppl 2:75-78.
- Ravandi F, O'Brien S, Jorgensen J, et al. Phase 2 study of cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukemia. *Blood* 2011;118:3818-3823.
- Gerrie AS, Zypchen LN, Connors JM. Fludarabine and rituximab for relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Blood* 2012;119:1988-1991.

α 干扰素

- Damasio EE, Clavio M, Masoudi B, et al. Alpha-interferon as induction and maintenance therapy in hairy cell leukemia: a long-term follow-up analysis. *Eur J Haematol* 2000;64:47-52.
- Benz R, Siciliano RD, Stussi G, Fehr J. Long-term follow-up of interferon-alpha induction and low-dose maintenance therapy in hairy cell leukemia. *Eur J Haematol* 2009;82:194-200.

威罗菲尼 ± 利妥昔单抗

- Tiacci E, Park JH, De Carolis L, et al. Targeting mutant BRAF in relapsed or refractory hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 2015;373:1733-1747.
- Tiacci E, De Carolis L, Zaja F, et al. Vemurafenib Plus Rituximab in Hairy Cell Leukemia: A Promising Chemotherapy-Free Regimen for Relapsed or Refractory Patients [abstract]. *Blood* 2016;128:Abstract 1214.

依鲁替尼

- Jones J, Andritsos L, Kreitman RJ, et al. Efficacy and Safety of the Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib in Patients with Hairy Cell Leukemia: Stage 1 Results of a Phase 2 Study [abstract]. *Blood* 2016;128:Abstract 1215.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参与临床试验。

支持治疗

肿瘤溶解综合征 (TLS)

• TLS 的实验室特点：

- ▶ 高钾
- ▶ 高尿酸
- ▶ 高磷
- ▶ 低钙

• TLS 的症状：

- ▶ 恶心呕吐、呼吸短促、心律不齐、尿液混浊、嗜睡和 / 或关节不适。

• 高危特征

- ▶ 组织学类型为伯基特淋巴瘤和淋巴母细胞淋巴瘤，偶尔出现于 DLBCL 和 CLL 患者
- ▶ 自发性 TLS
- ▶ WBC 升高
- ▶ 骨髓受累
- ▶ 已经存在尿酸升高
- ▶ 别嘌呤醇无效
- ▶ 肾脏疾病或肿瘤肾脏转移

• TLS 的治疗：

- ▶ 如果能在化疗前预期到 TLS 的可能并开始治疗，那么就能很好的防治 TLS。
- ▶ 关键治疗包括
 - ◇ 严格输液
 - ◇ 治疗高尿酸血症
 - ◇ 严密监测电解质，积极纠正电解质紊乱
- ▶ 高尿酸血症一线治疗及再治疗
 - ◇ 化疗开始前 2-3 天开始给予别嘌呤醇，持续 10-14 天
 - 或
 - 有以下任何一种风险因素的患者予以拉布立酶：
 - 有任何高危特征存在
 - 大肿块病人迫切需要开始治疗
 - 充分输液可能很困难或不可能的情况下
 - 急性肾衰竭
 - ◇ 一个剂量的拉布立酶通常就已足够。3-6 mg 剂量通常是有效的。^a 再次给药要遵循个体化原则。
- ▶ TLS 如未得到治疗，可进一步发展成急性肾功能衰竭、心律失常、癫痫、肌肉失控以及死亡。

^a 有数据支持固定剂量的拉布立酶对成年患者非常有效。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励患者参与临床试验。

[支持治疗接下页](#)

支持治疗

单克隆抗体治疗和病毒再激活

- [请参见 NCCN B 细胞淋巴瘤指南](#)

单克隆抗体治疗罕见的并发症

- 罕见并发症如粘膜皮肤反应,包括副肿瘤性天疱疮、史蒂芬强森症候群、苔藓样皮炎、水泡性皮炎和中毒性表皮坏死松解可能发生。建议向皮肤病专家咨询。

利妥昔单抗快速输注

- 如果以前采用利妥昔单抗疗程中未出现输注反应,可采用快速输注治疗(90 分钟)。

如需了解其他免疫抑制情况, [请参见 NCCN 肿瘤相关感染的预防和治疗指南](#)。

注:所有推荐均为 2A 类,除非另有说明。

临床试验:NCCN 认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理,因此特别鼓励患者参与临床试验。

讨论

本讨论进行了更新以符合新近更新的算法。最近一次更新日期为 2013 年 9 月 6 日。

NCCN 对证据和共识的分类

- 1 类：基于高水平证据，NCCN 一致认为此项治疗合理。
 - 2A 类：基于低水平证据，NCCN 一致认为此项治疗合理。
 - 2B 类：基于低水平证据，NCCN 基本认为此项治疗合理。
 - 3 类：基于任何水平证据，NCCN 对此项治疗是否合理存在重大分歧。
- 所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

概述	2
诊断	2
检查	2
治疗选择.....	2
初始治疗和随访.....	4
二线治疗.....	5
参考文献.....	6

Discussion
update in
progress

概述

毛细胞白血病 (HCL) 是一种罕见的惰性 B 细胞白血病, 约占淋巴细胞白血病的 2%。¹白血病细胞通常浸润骨髓和脾, 也可以出现在肝脏和淋巴结中。临床上, HCL 的典型症状是疲劳和虚弱, 多数患者出现脾肿大 (有症状或无症状) 和全血细胞减少。^{1,2}此外, 有些患者可能还出现肝肿大和/或淋巴结肿大, 以及反复发作的机会性感染。^{1,2}

诊断

诊断 HCL 的主要检测包括外周血涂片和骨髓活检的形态学检测, 以及通过免疫组化 (IHC) 和/或流式细胞术进行足够免疫表型测定。HCL 中的白血病细胞是小细胞到中等大小细胞, 显示为圆形、椭圆形或锯齿样核, 有明确的核边界。HCL 的特点是胞质存在明显突起, 犹如毛状。^{3,4}骨髓活检显示毛细胞浸润及网状纤维增生, 做骨穿时容易有“干抽”现象。在一些 HCL 患者中, 骨髓可能出现过少的现象, 应避免误将其诊断为再生障碍性贫血。^{3,4}如上文所述, 免疫表型测定是诊断该病的重要检验方法。这种方法还用于区分典型 HCL 与 HCL 的变异型, 因为 HCL 变异型倾向于更具侵袭性的发病过程, 并且标准 HCL 疗法通常对其无效。^{4,5}2008 年 WHO 分类中, HCL 变异型被认为是在生理学上不同于典型 HCL 的单独类型。⁴免疫表型的 IHC 试剂盒应包括以下标记物: CD20、CD25、CD123 和细胞周期蛋白 D1。膜联蛋白 A1 可能在某些情况下有用。此外, 流式细胞术分析还应包括以下标记物: CD3、CD5、CD10、CD11c、CD19、CD20、CD22、CD25 和 CD103。典型 HCL 的典型免疫表型是: CD5-、CD10-、CD11c+ (强阳性)、CD20+ (强阳性)、CD22+ (强阳性)、CD25+ (强阳性)、CD103+、CD123+ (强阳性)、细胞周期蛋白 D1+ 和膜联蛋白 A1+。^{1,2,6,7}相反的, HCL 变异型均为 CD25- 及膜联蛋白 A1-。^{1,2,6}

与 HCL 起源于后生发中心 B 细胞的公设一致, 大部分 HCL 病例 (80-90%) 显示出体细胞超突变的免疫球蛋白重链可变区 (IGHV)。^{1,8,9}HCL 中

的非突变 IGHV 状态与服用嘌呤核苷类似物单药后的原发难治性, 以及较快速的疾病进展相关。⁹因此, 非突变 IGHV 可以作为常规治疗预后不佳的预后因素。最近在 HCL 患者中发现 BRAF 基因的 V600E 突变。¹⁰在过去一年, 数个公开发表的报告一再证明在所有受检 HCL 病例中存在 BRAF V600E 突变, 而在其他 B 细胞白血病或淋巴瘤没有发现这种突变。¹⁰⁻¹³令人感兴趣的是, 最近多项研究报告在 HCL 变异型病例以及一小组典型 HCL 病例^{6,14}中没有发现 BRAF V600E 突变, 而且在后者中, 约一半 BRAF 野生型病例也显示存在 IGHV 基因的 VHA-34 重排。¹⁴尽管需要进一步研究证实, BRAF V600E 突变有可能会成为区分 HCL 和其他 B 细胞淋巴瘤增殖性疾病的可靠分子标记物。此外, 该突变的存在可能意味着能够对 HCL 使用新的靶向治疗。特定情况下, 确定 IGHV 基因突变状态和检测 BRAF V600E 突变的分子分析有助于疾病的诊治。

检查

新诊断 HCL 的初始检查应包括彻底体检, 注意脾、肝和/或淋巴结有无可触知肿大 (虽然外周淋巴结病并不常见), 并评估体能状态。实验室检测应包括 CBC 分类、血生化全项等标准血液检验。尤其是在 HCL 治疗期间, 考虑到治疗药物 (例如喷司他丁) 主要通过肾脏进行排泄, 建议对患者的肾功能进行密切监测。此外, 应检测患者的血清乳酸脱氢酶 (LDH) 水平。应进行骨髓活检, 伴或不伴骨髓穿刺。考虑使用含利妥昔单抗的免疫治疗方案时, 因病毒再激活的风险增加, 建议进行乙肝病毒 (HBV) 检测。特定情况下, 胸部、腹部和/或盆腔 CT 扫描 (诊断质量增强) 有助于疾病的诊疗。

治疗选择

在过去的几十年间, HCL 患者的治疗策略已从干扰素治疗, 发展到嘌呤核苷类似物单药治疗, 再发展到含利妥昔单抗的靶向免疫治疗。干扰素 α 是第一种在 HCL 治疗 (诱导和维持治疗) 中显示活性的治疗药物, 该药

物的长期结果表明可以实现持久的疾病控制。¹⁵⁻¹⁷出现嘌呤类似物如喷司他丁和克拉曲滨后,大部分 HCL 的初始治疗转为使用这类药物。喷司他丁单药治疗几乎在所有 HCL 患者中均有效,完全缓解率(CR)高达 75-90%。¹⁸⁻²⁴这与使用 α 干扰素所报告的较低 CR 率(15%)形成了对比。^{16,17,21}一项随机三期组间研究在初治 HCL 患者(N=313,可评估患者)中,对喷司他丁对比 α 干扰素的疗效进行了评估,结果显示与 α 干扰素相比,喷司他丁得到更高的 CR 率(76%对 11%; $P<0.0001$)和更长的中位无复发生存期(中位随访时间为 57 个月时,结果为未达到对 20 个月; $P<0.0001$;)。²¹尽管该研究中的交叉设计使得分析复杂化,但两组间的生存结局无显著差异。喷司他丁研究的长期随访结果显示 10 年无病生存(DFS)率约为 65%至 70%,10 年总生存(OS)率为 80%至 90%;中位 DFS 约为 16 年。^{18,20,23}即使在大多数患者以前曾进行过治疗,²³或者在首次干扰素治疗失败后允许交叉使用喷司他丁的研究中,也观察到这些良好结果。^{20,21}在喷司他丁的一项随机三期研究中,最常见的毒性是 3-4 级中性粒细胞减少(20%)和感染(任何级别;53%),包括需要静脉输注抗生素的感染(27%)。²¹一项回顾性研究显示,在大量接受喷司他丁治疗的患者(N=238)中,最常见的毒性是 3-4 级血小板减少(15%)、3-4 级中性粒细胞减少(8%)、发热性中性粒细胞减少(17%)和登记过的感染(6%)。应注意的是,在该分析中,对于预先存在血细胞减少的患者,开始治疗后前 2 个月的数据不包括在内。²³

克拉曲滨是另一种对 HCL 有显著疗效的嘌呤类似物。研究报告克拉曲滨作为单药治疗时的 CR 率高达 80%至 98%。^{18,19,25-31}长期随访数据显示中位 DFS 或缓解持续时间超过 8 年,12 年 OS 率约为 80%至 90%。^{25-27,31}对克拉曲滨不同给药途径(皮下注射对静脉持续输注)和给药时间(例如每日给药对每周给药)进行了评估,结果显示具有相似的疗效和毒性反应。³²⁻³⁵克拉曲滨最常见的毒性是 3-4 级中性粒细胞减少(大部分患

者出现,约占患者总量的 65-85%)、发热性中性粒细胞减少(约 40%)、3-4 级血小板减少(约 20%)以及感染(约 10%)。²⁹⁻³¹

总体而言,喷司他丁和克拉曲滨在单药治疗上具有相似疗效,在 HCL 患者中均取得持久缓解。^{18,36}此外,对于在初始治疗后复发时接受相同药物再治疗的大部分患者,这两种药物均可实现第二次 CR 或后续 CR。虽然连续治疗时间较短,但后续疗效通常都较为持久。^{18,26,29}嘌呤类似物的长期随访结果显示,经一线治疗后,约 35%至 40%的患者最终出现复发。^{18,25,26,36} Scripps 研究所的长期随访数据显示,在接受克拉曲滨治疗的患者(N=207,具有可评估长期数据的患者)中,初始治疗的 CR 率为 95%;所有缓解患者的中位缓解持续时间为 98 个月(范围 8-172 个月)。^{26,37}7%的初治缓解患者出现复发,其中位至复发时间为 42 个月(范围 8-118 个月)。在接受克拉曲滨再治疗的复发患者(n=59)中,CR 率为 75%;中位第二次缓解持续时间为 35 个月。²⁶后续研究中,缓解患者中的 20 位(33%)第二次出现复发,其中 10 位再次接受克拉曲滨治疗。这些病人的 CR 率为 60%,中位缓解持续时间为 20 个月。²⁶因此,对于经过嘌呤类似物治疗,第一次持续缓解后复发的患者,使用相同药物进行再治疗,可能会获得疾病控制的合理持续时间。采用替代嘌呤类似物的治疗在复发患者中的第二次缓解率与此相似。^{23,36}

鉴于观察到嘌呤类似物再治疗导致每次连续治疗的缓解持续时间较短,在嘌呤类似物治疗后出现复发的 HCL 患者的治疗过程中对其他药物进行了研究。其中一种就是利妥昔单抗,嵌合型抗 CD20 单克隆抗体,对 B 细胞淋巴瘤和白血病有显著疗效。CD20 通常在 HCL 病例中高表达,因此代表一个潜在的治疗靶位。多个研究评估了利妥昔单抗单药治疗对嘌呤类似物治疗后出现复发的 HCL 患者的治疗作用。³⁷⁻⁴⁰早期一项对小量患者(N=10)的研究中,利妥昔单抗根据标准剂量(每周 375mg/m²,连用 4 周)进行给药,结果显示 ORR 为 50%,仅 10%的患者出现 CR。³⁷

在进行利妥昔单抗治疗前，患者已接受治疗种类的中位数为 2（范围 2-3）。一项二期研究显示，克拉曲滨治疗后出现复发的 HCL 患者（N=24）经利妥昔单抗治疗后，ORR 仅为 25%，13% 的患者取得 CR。³⁸治疗前，这些患者已接受治疗种类的中位数也为 2（范围 1-4），尽管在既往治疗方案中均不是难治性患者。另一项二期研究显示，较低剂量前期治疗、克拉曲滨治疗后出现复发的 HCL 患者（N=25；已接受治疗种类的中位数为 1）中，经利妥昔单抗治疗后的 ORR 和 CR 率分别为 80% 和 32%。⁴⁰在一项较小规模的研究中，对 HCL 复发患者（N=15；53% 患者的已接受治疗种类超过 1 种）进行利妥昔单抗 8 周剂量治疗（而不是标准 4 周剂量），得到的 ORR 和 CR 率分别是 80% 和 53%。³⁹治疗缓解患者中，有 5 位（42%）出现疾病复发，中位时间是在开始治疗后 18 个月。

正如以上研究所述，利妥昔单抗单药治疗 HCL 复发患者时顶多显示为中等疗效。最新研究评估了利妥昔单抗联合（同步或序贯）嘌呤类似物治疗复发/难治性和初治 HCL 患者的疗效。⁴¹⁻⁴⁴在一项回顾性研究中，嘌呤类似物单药治疗后出现复发的 HCL 患者（N=18；已接受治疗种类的中位数为 2（范围 1-6）），接受利妥昔单抗联合喷司他丁或克拉曲滨治疗，结果显示 CR 率为 89%。⁴¹在中位随访时间为 36 个月时，所有患者中的 CR 保持不变。该联合方案的预期 3 年复发率为 7%。⁴¹近期的一项二期研究在初治 HCL 患者（N=36；包括 HCL 变异型，n=5）中，评估了克拉曲滨治疗后（序贯）进行利妥昔单抗治疗（8 周剂量）的疗效。⁴⁴使用该方案，所有患者均取得了 CR。在中位随访 25 个月后，CR 的持续时间尚未达到。有 1 位 HCL 变异型患者出现疾病复发。⁴⁴在所有治疗末期进行微小残留病变（MRD）检测的典型 HCL 患者中，多参数流式细胞术显示 79% 的患者为 MRD 阴性，而共有引物 PCR 法显示为 70%。⁴⁴33% 的患者出现 3-4 级感染（均已恢复）。除此之外，该方案的耐受性良好，没有出现 3-4 级非血液学毒性。⁴⁴在一项小型回顾性数据分析中，复发/难治性 HCL 患者进行不同嘌呤类似物（氟达拉滨）联合利妥昔单抗

（N=15）的治疗，结果显示所有患者均取得了缓解（尽管没有给出 CR 对 PR 的分类）。⁴⁵在中位随访时间为 35 个月时，14 名患者（93%）保持无疾病进展；1 名患者死于进行性进展。5 年无进展生存率和 OS 率分别为 89% 和 83%。⁴⁵但是氟达拉滨联合利妥昔单抗取得的这些可喜结果仍需进一步的前瞻性研究证实。

HCL 治疗的试验药物包括重组免疫毒素（如 BL22 和 HA22，一种蛋白质，含有能够融合细菌外毒素的抗 CD22 抗体片段），该药物在一、二期研究显示出可喜的缓解率（ORR 约为 70-85%；CR 率为 45%）。^{46,47}正如上文所述，对于 HCL 的治疗，靶向作用于 *BRAF* 突变的药物在未来研究中也具有广阔的前景。威罗菲尼是一种口服的可阻止基因突变的 *BRAF* 激酶抑制剂，包括 V600E 突变 *BRAF* 激酶，目前已获批准用于治疗带有 *BRAF* V600E 突变的转移性或无法切除的黑色素瘤。⁴⁸在 2 项近期的病例报告中，对传统治疗（包括嘌呤类似物）无效或使用后复发的 HCL 患者采用威罗菲尼后获得 CR。^{49,50}

由于并不是所有新诊断的 HCL 患者均需立即进行治疗，医生们需要根据自己的经验进行临床判断，以决定是否开始治疗。开始治疗的疾病指征包括渐进疲劳、脾肿大引起身体不适、和/或血细胞减少。没有症状的患者在治疗指征出现前，最佳的选择是进行密切观察（“观察等待”措施）。

当前的 NCCN 指南仅适用于典型 HCL 病例，不适用于 HCL 变异型；现今尚没有充分数据能够确定 HCL 变异型患者的最佳治疗方案。

初始治疗和随访

对于具有治疗指征的患者，NCCN 指南专家组建议一线治疗使用嘌呤类似物克拉曲滨或喷司他丁。对于两种嘌呤类似物疗效间的差异，来自随机对照实验的数据尚不充分，但是两者均在 HCL 临床研究中进行了广泛评

估。一般情况下，威胁生命感染活动期或反复（慢性）感染的患者应避免使用克拉曲滨。

初始嘌呤类似物治疗后取得 CR 的患者在出现额外治疗指征（疾病复发）前，需进行密切观察。确定为 CR 的指标包括：血细胞计数正常（例如：血红蛋白 >12g/dL，中性粒细胞绝对计数 >1,500/mcL，血小板 >100,000/mcL），骨髓活检或外周血标本的形态学检验未发现 HCL 细胞，体检下肿大器官恢复正常，以及无疾病症状。³当前，MRD 状态在缓解患者中所起的作用尚不明确。对于初始治疗未达到 CR 的患者，后续治疗方案与患者达到 CR 后 1 年内出现复发的治疗方案相似。（详见下文中的“二线治疗”）。

二线治疗

对于复发/难治性 HCL 患者，治疗方案的选择取决于初始治疗后缓解的质量和持续时间。³正如上文讨论部分所述，初始治疗后取得持久 CR 的患者，再治时使用相同药物可能受益。对于持久 CR 的患者（即取得初始疗效后 1 年或更晚复发的患者），二线治疗方案包括使用相同嘌呤类似物联合或不联合利妥昔单抗进行再治疗，或使用替代嘌呤类似物联合或不联合利妥昔单抗进行再治疗。对于初始治疗后 1 年内复发的 CR 患者，或初始治疗未达到 CR 的患者，二线治疗方案包括参加临床试验（如有）、替代嘌呤类似物联合或不联合利妥昔单抗、单独使用利妥昔单抗或干扰素 α 。

参考文献

1. Foucar K, Falini B, Catovsky D, Stein H. Hairy cell leukaemia. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO Classification of Tumours or Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008.
2. Grever MR, Lozanski G. Modern strategies for hairy cell leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29:583-590. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21220590>.
3. Grever MR. How I treat hairy cell leukemia. *Blood* 2010;115:21-28. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19843881>.
4. Piris M, Foucar K, Mollejo M, et al. Splenic B-cell lymphoma/leukaemia, unclassifiable. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO Classification of Tumours or Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008.
5. Robak T. Hairy-cell leukemia variant: recent view on diagnosis, biology and treatment. *Cancer Treat Rev* 2011;37:3-10. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20558005>.
6. Shao H, Calvo KR, Gronborg M, et al. Distinguishing hairy cell leukemia variant from hairy cell leukemia: development and validation of diagnostic criteria. *Leuk Res* 2013;37:401-409. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23347903>.
7. Stetler-Stevenson M, Tembhare PR. Diagnosis of hairy cell leukemia by flow cytometry. *Leuk Lymphoma* 2011;52 Suppl 2:11-13. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21504292>.
8. Arons E, Sunshine J, Suntum T, Kreitman RJ. Somatic hypermutation and VH gene usage in hairy cell leukaemia. *Br J Haematol* 2006;133:504-512. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16681637>.
9. Forconi F, Sozzi E, Cencini E, et al. Hairy cell leukemias with unmutated IGHV genes define the minor subset refractory to single-agent cladribine and with more aggressive behavior. *Blood* 2009;114:4696-4702. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19667403>.
10. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 2011;364:2305-2315. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21663470>.
11. Andrulis M, Penzel R, Weichert W, et al. Application of a BRAF V600E mutation-specific antibody for the diagnosis of hairy cell leukemia. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1796-1800. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22531170>.
12. Arcaini L, Zibellini S, Boveri E, et al. The BRAF V600E mutation in hairy cell leukemia and other mature B-cell neoplasms. *Blood* 2012;119:188-191. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22072557>.
13. Boyd EM, Bench AJ, van 't Veer MB, et al. High resolution melting analysis for detection of BRAF exon 15 mutations in hairy cell leukaemia and other lymphoid malignancies. *Br J Haematol* 2011;155:609-612. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21910720>.
14. Xi L, Arons E, Navarro W, et al. Both variant and IGHV4-34-expressing hairy cell leukemia lack the BRAF V600E mutation. *Blood* 2011. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22210875>.
15. Benz R, Siciliano RD, Stussi G, Fehr J. Long-term follow-up of interferon-alpha induction and low-dose maintenance therapy

in hairy cell leukemia. *Eur J Haematol* 2009;82:194-200. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19077050>.

16. Damasio EE, Clavio M, Masoudi B, et al. Alpha-interferon as induction and maintenance therapy in hairy cell leukemia: a long-term follow-up analysis. *Eur J Haematol* 2000;64:47-52. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10680705>.

17. Federico M, Frassoldati A, Lamparelli T, et al. Long-term results of alpha interferon as initial therapy and splenectomy as consolidation therapy in patients with hairy cell leukemia. Final report from the Italian Cooperative Group for HCL. *Ann Oncol* 1994;5:725-731. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7826905>.

18. Dearden CE, Else M, Catovsky D. Long-term results for pentostatin and cladribine treatment of hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 2011;52 Suppl 2:21-24. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21599603>.

19. Else M, Dearden CE, Matutes E, et al. Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis. *Br J Haematol* 2009;145:733-740. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19344416>.

20. Flinn IW, Kopecky KJ, Foucar MK, et al. Long-term follow-up of remission duration, mortality, and second malignancies in hairy cell leukemia patients treated with pentostatin. *Blood* 2000;96:2981-2986. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11049974>.

21. Grever M, Kopecky K, Foucar MK, et al. Randomized comparison of pentostatin versus interferon alfa-2a in previously untreated

patients with hairy cell leukemia: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1995;13:974-982. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7707126>.

22. Kraut EH, Bouroncle BA, Grever MR. Low-dose deoxycoformycin in the treatment of hairy cell leukemia. *Blood* 1986;68:1119-1122. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3490287>.

23. Maloisel F, Benboubker L, Gardembas M, et al. Long-term outcome with pentostatin treatment in hairy cell leukemia patients. A French retrospective study of 238 patients. *Leukemia* 2003;17:45-51. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12529659>.

24. Spiers AS, Parekh SJ, Bishop MB. Hairy-cell leukemia: induction of complete remission with pentostatin (2'-deoxycoformycin). *J Clin Oncol* 1984;2:1336-1342. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6334721>.

25. Chadha P, Rademaker AW, Mendiratta P, et al. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA): long-term follow-up of the Northwestern University experience. *Blood* 2005;106:241-246. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15761021>.

26. Goodman GR, Burian C, Koziol JA, Saven A. Extended follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with cladribine. *J Clin Oncol* 2003;21:891-896. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12610190>.

27. Jehn U, Bartl R, Dietzfelbinger H, et al. An update: 12-year follow-up of patients with hairy cell leukemia following treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. *Leukemia* 2004;18:1476-1481. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15229616>.

28. Piro LD, Carrera CJ, Carson DA, Beutler E. Lasting remissions in hairy-cell leukemia induced by a single infusion of 2-chlorodeoxyadenosine. *N Engl J Med* 1990;322:1117-1121. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1969613>.
29. Saven A, Burian C, Koziol JA, Piro LD. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. *Blood* 1998;92:1918-1926. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9731048>.
30. Tallman MS, Hakimian D, Variakojis D, et al. A single cycle of 2-chlorodeoxyadenosine results in complete remission in the majority of patients with hairy cell leukemia. *Blood* 1992;80:2203-2209. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1358262>.
31. Zinzani PL, Tani M, Marchi E, et al. Long-term follow-up of front-line treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine. *Haematologica* 2004;89:309-313. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15020269>.
32. Lauria F, Bocchia M, Marotta G, et al. Weekly administration of 2-chlorodeoxyadenosine in patients with hairy-cell leukemia is effective and reduces infectious complications. *Haematologica* 1999;84:22-25. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10091389>.
33. Robak T, Jamroziak K, Gora-Tybor J, et al. Cladribine in a weekly versus daily schedule for untreated active hairy cell leukemia: final report from the Polish Adult Leukemia Group (PALG) of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood* 2007;109:3672-3675. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17209059>.
34. von Rohr A, Schmitz SF, Tichelli A, et al. Treatment of hairy cell leukemia with cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) by subcutaneous bolus injection: a phase II study. *Ann Oncol* 2002;13:1641-1649. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12377655>.
35. Zenhausern R, Schmitz SF, Solenthaler M, et al. Randomized trial of daily versus weekly administration of 2-chlorodeoxyadenosine in patients with hairy cell leukemia: a multicenter phase III trial (SAKK 32/98). *Leuk Lymphoma* 2009;50:1501-1511. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19672771>.
36. Else M, Ruchlemer R, Osuji N, et al. Long remissions in hairy cell leukemia with purine analogs: a report of 219 patients with a median follow-up of 12.5 years. *Cancer* 2005;104:2442-2448. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16245328>.
37. Lauria F, Lenoci M, Annino L, et al. Efficacy of anti-CD20 monoclonal antibodies (Mabthera) in patients with progressed hairy cell leukemia. *Haematologica* 2001;86:1046-1050. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11602410>.
38. Nieva J, Bethel K, Saven A. Phase 2 study of rituximab in the treatment of cladribine-failed patients with hairy cell leukemia. *Blood* 2003;102:810-813. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12663446>.
39. Thomas DA, O'Brien S, Bueso-Ramos C, et al. Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Blood* 2003;102:3906-3911. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12816862>.
40. Zenhausern R, Simcock M, Gratwohl A, et al. Rituximab in patients with hairy cell leukemia relapsing after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine (SAKK 31/98). *Haematologica* 2008;93:1426-1428. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18603561>.
41. Else M, Dearden CE, Matutes E, et al. Rituximab with pentostatin or cladribine: an effective combination treatment for hairy cell leukemia.

- ry cell leukemia after disease recurrence. *Leuk Lymphoma* 2011;52 Suppl 2:75-78. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21504288>.
42. Else M, Osuji N, Forconi F, et al. The role of rituximab in combination with pentostatin or cladribine for the treatment of recurrent/refractory hairy cell leukemia. *Cancer* 2007;110:2240-2247. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17886250>.
43. Ravandi F, Jorgensen JL, O'Brien SM, et al. Eradication of minimal residual disease in hairy cell leukemia. *Blood* 2006;107:4658-4662. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16497968>.
44. Ravandi F, O'Brien S, Jorgensen J, et al. Phase 2 study of cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukemia. *Blood* 2011;118:3818-3823. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21821712>.
45. Gerrie AS, Zypchen LN, Connors JM. Fludarabine and rituximab for relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Blood* 2012;119:1988-1991. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22223825>.
46. Kreitman RJ, Stetler-Stevenson M, Margulies I, et al. Phase II trial of recombinant immunotoxin RFB4(dsFv)-PE38 (BL22) in patients with hairy cell leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27:2983-2990. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414673>.
47. Kreitman RJ, Tallman MS, Robak T, et al. Phase I Trial of Anti-CD22 Recombinant Immunotoxin Moxetumomab Pasudotox (CAT-8015 or HA22) in Patients With Hairy Cell Leukemia. *J Clin Oncol* 2012. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22355053>.
48. Genentech, Inc. Prescribing Information: ZELBORAF® (vemurafenib) tablet, oral. 2012. 可见于: http://www.gene.com/download/pdf/zelboraf_prescribing.pdf. Accessed May 2013.
49. Dietrich S, Glimm H, Andrulis M, et al. BRAF inhibition in refractory hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 2012;366:2038-2040. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22621641>.
50. Peyrade F, Re D, Ginet C, et al. Low-dose vemurafenib induces complete remission in a case of hairy-cell leukemia with a V600E mutation. *Haematologica* 2013;98:e20-22. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23300174>.

Discussion
update in
progress