

克拉屈滨治疗毛细胞白血病 24 例临床分析

王婷玉 李增军 吕瑞 傅明伟 隋伟薇 黄文阳 刘薇 安刚 邓书会 邱录贵

【摘要】 目的 探讨克拉屈滨治疗毛细胞白血病(HCL)的疗效。方法 回顾性分析2006年11月至2017年10月应用克拉屈滨治疗的24例HCL患者的临床资料,对其疗效和不良反应进行分析。结果 ①24例患者中,男22例,女2例,诊断时中位年龄49.5(33~76)岁;脾大20例(轻度脾大4例,中度脾大4例,巨脾12例),淋巴结肿大3例,已行脾切除术者1例;全血细胞减少5例,2系减少15例,1系减少4例;流式细胞术检测骨髓中位HCL细胞比例为21.79%(0.69%~68.96%);一代或二代测序技术检测BRAF突变阳性率75.00%(15/20)。②24例患者中,20例接受克拉屈滨单药治疗(单疗程19例,2个疗程1例),4例接受克拉屈滨联合利妥昔单抗治疗(单疗程3例,2个疗程1例)。克拉屈滨治疗后6~12个月进行疗效评估,除外5例随访时间<6个月者,19例患者中完全缓解(CR)者9例,不确定的完全缓解(CRu)者9例,PR患者1例,CR/CRu率为94.7%,总体反应率为100.0%。③24例患者均于克拉屈滨治疗后发生2~4级血液学不良反应,主要为3~4级中性粒细胞减少(66.67%)和3~4级血小板减少(29.2%),所有不良反应经对症处理可控或自行恢复。④中位随访15(3~133)个月,无患者发生疾病进展、复发及死亡,中位总生存和无进展生存时间均为未达到。结论 克拉屈滨治疗HCL反应率高,不良反应可控,预后好。

【关键词】 白血病,多毛细胞; 治疗结果; 克拉屈滨

基金项目: 国家科技支撑计划(2014BAI09B12);天津市应用基础与前沿技术研究计划(15JCYBJC27900);天津市自然科学基金(15JCYBJC25100)

Clinical analysis of 24 patients of hairy cell leukemia treated by cladribine Wang Tingyu, Li Zengjun, Lyu Rui, Fu Mingwei, Sui Weiwei, Huang Wenyang, Liu Wei, An Gang, Deng Shuhui, Qiu Lugui. Institute of Hematology & Blood Disease Hospital, CAMS & PUMC, State Key Laboratory of Experimental Hematology, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Li Zengjun, Email: zengjunli@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the curative effect of hairy cell leukemia by cladribine. **Methods** The clinical data of 24 patients with hairy cell leukemia treated by cladribine from November 2006 to October 2017 were analyzed retrospectively, then the curative effect and adverse drug reaction were analyzed. **Results** ① A total of 24 patients including 22 male and 2 female, and the median age was 49.5 years (range 33 to 76) at diagnosis. There were 20 patients with of splenomegaly (4 patients with mild splenomegaly, 4 moderate splenomegaly, and 12 massive splenomegaly), 3 patients with enlargement of lymph nodes, and 1 patients who had undergone splenectomy. Five patients were pancytopenia, 15 were cytopenia in 2 lineages, and 4 patients were cytopenia only in one lineage. The median ratio of HCL cells detected by flow cytometry in bone marrow was 21.79% (0.69%–68.96%). BRAF mutation was detected in 15 patients by first generation or next generation sequencing technology. ② Among 24 patients, 20 were treated with cladribine alone (one course in 19 patients, 2 courses in 1 patient), and 4 patients were treated with cladribine combined with rituximab (one course in 3 patients, 2 courses in 1 patient). Excepting 5 patients whose follow-up time was not reaching 6 months, 19 patients were evaluated for efficacy in 6–12 months after treatment: 9 patients obtained CR, 9 obtained unconfirmed CR (CRu), the other 1 obtained PR, the CR/CRu rate was 94.7%, the overall response rate (ORR) was 100.0%. ③ All the 24 patients appeared 2–4 grade hematological adverse reactions after cladribine treatment, which were mainly grade 3/4

neutropenia (66.67%) and grade 3/4 thrombocytopenia (29.2%). All the adverse reactions were controlled or recovered spontaneously. ④ After the median follow-up time of 15 (3–133) months, no progression, recurrence or death occurred in the patients. Both median OS and PFS were not reached. **Conclusion** This study suggests that treatment of HCL with cladribine has high response rate, controllable adverse reactions and the good prognosis.

【Key words】 Leukemia, hairy cell; Treatment outcome; Cladribine

Fund program: National Science and Technology Support Program (2014BAI09B12); Tianjin Major Research Program of Application Foundation and Advanced Technology (15JCYBJC27900); Tianjin Natural Science Foundation (15JCYBJC25100)

毛细胞白血病(hairy cell leukemia, HCL)是少见的非霍奇金B细胞淋巴瘤,约占淋巴瘤的2%。主要的临床特征为全血细胞减少、脾大和惰性病程。脾切除、干扰素 α 是HCL既往传统的治疗方法,但疗效均不甚理想。嘌呤类似物包括喷司他丁和克拉屈滨的应用,使HCL患者的疗效得到明显提高。尤其是克拉屈滨,患者仅接受单药单疗程的治疗就可获得91%的缓解率和中位长达近10年的持续缓解^[1-2]。我中心最近10余年共应用克拉屈滨治疗HCL患者24例,现将其临床特征和诊治情况报告如下,并结合相关文献进行总结分析。

病例与方法

1. 病例:回顾性分析2006年11月至2017年10月于我院淋巴瘤中心应用克拉屈滨治疗的HCL患者临床资料。根据2000年版WHO淋巴瘤分类标准进行诊断,所有患者均进行骨髓或外周血流式细胞术免疫分型、病理形态学及免疫组化检查。

2. 治疗方案:国产克拉屈滨说明书的输注方式为:0.09 mg·kg⁻¹·d⁻¹,持续24 h输注,第1~7天。在计算总量大致不变的情况下,我们将输注方式改良为:10 mg/d,持续24 h输注,第1~5天。

3. 疗效评价:参照最新HCL诊治国际指南共识^[3]的标准进行疗效评价,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定、疾病进展、复发;参照其他淋巴瘤的疗效评价标准,未确定的完全缓解(CRu)定义为:未行骨髓复查但血常规恢复接近正常值范围(同CR),脾脏恢复正常大小。

4. 随访:生存情况通过电话联系方式进行随访。随访截止时间为2018年1月1日。总生存(OS)时间定义为诊断之日至患者死亡或随访终点的间隔时间。无进展生存(PFS)时间定义为患者开始接受治疗之日至任何原因所致复发或随访终点的间隔时间。

结 果

1. 患者临床特征:24例患者中,男22例,女2例,诊断时中位年龄49.5(33~76)岁。从出现症状至诊断的中位时间为5.5(0~125)个月。初治者22例,已行脾切除术1例,干扰素治疗后疗效不佳1例。诊断时伴有B症状(发热、盗汗、体重减轻)者6例,伴有感染(均为肺部感染)者2例。24例患者的临床特征详见表1。

24例患者中,脾大20例(轻度脾大4例,中度脾大4例,巨脾12例),淋巴结肿大3例,已行脾切除术者1例。骨髓纤维化程度:0级7例,1级11例,2级3例,3级3例;11例患者行骨髓AnnexinA1免疫组化染色检查,7例阳性;一代或二代测序技术检测BRAF突变阳性率75.00%(15/20)(表1)。

中位WBC 4.19(1.00~43.00)×10⁹/L,中位ANC 0.91(0~3.00)×10⁹/L,中位淋巴细胞计数2.05(0~5.00)×10⁹/L,中位HGB 115.5(64.0~163.0)g/L,中位PLT 60.5(10.0~87.0)×10⁹/L。全血细胞减少5例,2系减少15例,1系减少4例(表1)。

2. 流式细胞术检测免疫分型结果:5例患者外周血中位HCL细胞比例21.19%(3.00%~75.00%),24例患者骨髓中位HCL细胞比例为21.79%(0.69%~68.96%)(表1)。24例患者HCL细胞免疫分型特征见表2。

3. 治疗反应:24例患者中,20例接受克拉屈滨单药治疗(单疗程治疗19例,2个疗程治疗1例),4例接受克拉屈滨联合利妥昔单抗治疗(单疗程治疗3例,2个疗程治疗1例)。5例患者在克拉屈滨治疗后1~3个月评价疗效均为PR,其中1例后续疗效评价中保持PR,其余4例6~12个月评价疗效达CRu或CR。

24例患者中有5例随访时间<6个月,故纳入19例在克拉屈滨治疗后6~12个月患者进行疗效评估,其中CR者9例,CRu者9例,PR者1例,

表1 24例毛细胞白血病(HCL)患者的临床特征

例号	性别	年龄(岁)	初始状态	B症状	感染	查体特征	HGB(g/L)	WBC($\times 10^9/L$)	PLT($\times 10^9/L$)	HCL细胞比例(%)		骨髓纤维化	BRAF突变	疗效评估	随访时间(月)
										外周血	骨髓				
1	男	59	复治	否	否	脾切术后	87	6.11	57	ND	26.17	1级	ND	CR	133
2	男	76	初治	是	否	脾大	77	0.94	76	ND	22.10	1级	ND	CRu	65
3	男	50	初治	否	否	无	81	1.36	87	ND	14.54	3级	ND	CRu	76
4	男	51	初治	否	否	脾大	138	5.52	45	ND	27.81	1级	ND	CRu	53
5	男	57	初治	否	是	脾大 ^a	64	1.45	61	ND	38.60	0级	阳性	CRu	40
6	男	45	初治	是	否	脾大	82	5.74	32	ND	16.37	2级	阴性	CRu	34
7	男	68	初治	否	否	脾大	163	18.27	10	ND	45.07	3级	阴性	PR	32
8	男	35	初治	否	否	脾大	131	3.67	60	5.08	20.11	1级	阴性	CR	31
9	男	51	初治	否	否	无	135	2.09	70	ND	8.58	1级	阴性	CR	20
10	男	42	复治	否	否	脾大	110	4.44	80	ND	21.47	1级	阴性	CR	129
11	男	37	初治	是	否	脾大	120	2.38	42	ND	11.39	0级	阳性	CRu	19
12	男	50	初治	否	否	无	94	3.15	62	ND	41.55	2级	阳性	CRu	18
13	男	46	初治	否	否	脾大	104	3.91	43	ND	37.63	0级	阳性	CRu	15
14	男	35	初治	否	否	脾大	137	3.58	73	ND	0.69	2级	阳性	CR	13
15	男	59	初治	否	否	脾大	117	43.05	65	ND	51.55	0级	阳性	CRu	12
16	男	43	初治	否	否	脾大	155	4.91	75	ND	7.94	0级	阳性	CR	10
17	男	38	初治	是	是	脾大 ^a	109	7.50	45	ND	27.00	0级	阳性	CR	7
18	女	46	初治	否	否	脾大	121	3.22	58	2.75	3.77	1级	阳性	CR	7
19	男	54	初治	是	否	脾大	114	10.51	87	74.87	68.96	1级	阳性	CR	6
20	女	34	初治	否	否	脾大 ^a	107	11.61	59	ND	48.49	1级	阳性	NA	5
21	男	55	初治	否	否	脾大	152	3.94	70	ND	11.33	0级	阳性	NA	4
22	男	51	初治	否	否	脾大	148	6.69	79	21.19	39.21	1级	阳性	NA	4
23	男	33	初治	是	否	脾大	65	8.83	26	ND	36.09	1级	阳性	NA	2
24	男	49	初治	否	否	脾大	138	2.10	54	62.25	5.17	3级	阴性	NA	2

注:^a脾大+淋巴结肿大;ND:未做;CR:完全缓解;CRu:未确定的完全缓解;PR:部分缓解;NA:不适用

表2 24例毛细胞白血病患者流式细胞术检测免疫分型特征[例(%)]

抗原表达	检测例数	表达程度				
		强表达	表达	部分表达	弱表达	不表达
CD19	24	9(37.5)	15(62.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
CD20	24	12(50.0)	12(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
CD22	24	11(45.8)	13(54.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
CD25	24	20(83.3)	1(4.2)	0(0.0)	2(8.3)	1(4.2)
CD11C	24	8(33.3)	15(62.5)	0(0.0)	1(4.2)	0(0.0)
CD103	24	3(12.5)	14(58.3)	3(12.5)	2(8.3)	2(8.3)
CD10	24	0(0.0)	1(4.2)	0(0.0)	1(4.2)	22(91.7)
FMC7	24	0(0.0)	22(91.7)	0(0.0)	1(4.2)	1(4.2)
CD79b	23	2(8.7)	10(43.5)	1(4.3)	10(43.5)	0(0.0)
sIgD	20	3(15.0)	8(40.0)	0(0.0)	1(5.0)	8(40.0)
sIgM	23	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	8(34.8)	15(65.2)

CR/CRu 率为 94.7%，总体反应率(ORR)为 100.0%。6例患者行微小残留病(MRD)检测,2例为阴性。

3. 治疗不良反应:24例患者均于克拉屈滨治疗后发生2~4级血液学不良反应:16例(66.6%)发生3~4级中性粒细胞减少,4例(16.7%)发生发热性粒细胞减少,7例(29.2%)发生3~4级血小板减少。

4例(16.7%)发生肺部感染,2例(8.3%)发生上呼吸道感染。并发发热性粒细胞减少和其他感染的患者均经抗感染治疗后好转。2例(8.3%)发生1级肝功能损伤,1例(4.2%)发生突发性耳聋,上述并发症均自行恢复。

4. 随访和预后:24例患者中位随访时间为15(3~133)个月。其中诊断时年龄最大者为76岁,

随访65个月,为持续CRu状态;随访时间最长为133个月,患者诊断时年龄为56岁,为持续CR状态。截至随访结束,无患者发生疾病进展、复发及死亡。中位OS和PFS时间均未达到。

讨 论

HCL是一种少见的惰性B细胞淋巴瘤,其特征是外周血、骨髓和脾红髓里聚集大量成熟的小B淋巴细胞,这些细胞有丰富的细胞质和“毛发”样突起。该病通常会导致脾肿大,以及不同程度的血细胞减少,增加贫血、出血和感染风险。典型的HCL免疫表型为表达CD11c、CD25、CD103和CD19、CD20、CD22 B细胞抗原。HCL的发病机制在很大程度上仍不清楚,但有研究表明几乎所有病例都与丝氨酸/苏氨酸激酶BRAF(RAF的同工型)中的V600E激活突变相关,BRAF突变目前被认为是HCL的分子学标志^[4]。本组资料显示二代测序技术较一代测序技术对BRAF突变具有更高的阳性检出率(87.5%对57.9%)。

HCL在诊断之后,需要相应的治疗指征才开始治疗。因此,部分患者在诊断后到需要治疗之前可观察数月或数年,早期治疗没有明确优势^[5]。本研究中的患者从出现症状至诊断的中位时间为5.5个月,就诊时具有B症状、血细胞明显减少或脾大所致的腹胀症状,具备治疗指征。HCL患者有很多治疗选择,包括脾切除术、干扰素和细胞毒药物化疗^[6]。脾切除是HCL的传统治疗方法,可以使约50%的患者血常规恢复正常,但不能达到长期缓解的目的。干扰素 α 引入HCL的治疗,虽然可以获得较高的治疗反应率,但几乎只能达到PR^[7]。目前嘌呤类似物(克拉屈滨和喷司他丁)已取代脾切除及干扰素成为初始治疗的首选。由于克拉屈滨的单疗程简单的给药方式,可能是更优的治疗选择。

克拉屈滨是脱氧腺苷的卤代衍生物,其磷酸化衍生物可以引发DNA断裂、增强内源体dATP对凋亡体的作用以及对线粒体产生毒性导致细胞的凋亡^[8]。1990年Piro等^[1]首次报道克拉屈滨治疗HCL有效。此后在克拉屈滨治疗HCL患者的相关研究报告中,CR率76%~95%,PR率5%~24%,且相关不良反应小^[9-14],大多数患者保持较长期无病生存状态,24~30个月时复发率为14%~20%,9.7年时复发率为36%^[12]。Rosenberg等^[13]对88例年轻HCL患者(诊断时<40岁)采用克拉屈滨单药一线治疗,初始治疗CR率88%,PR率12%,中位持续反应时间为

57个月,中位OS时间为231个月,这是目前克拉屈滨单药一线治疗HCL获得最长中位OS时间的报道。在更大系列的包含358例初治HCL患者的临床研究中,克拉屈滨治疗CR率达91%,中位缓解持续时间为52个月,4年OS率为96%^[14]。Goodman等^[2]通过7年的随访,结果显示207例可评估患者的CR率为95%,PR率为5%,中位持续反应时间为98个月,最常见的不良反应为3~4级中性粒细胞减少(65%~85%),发热性粒细胞减少(40%),3~4级血小板减少(20%)和感染(10%)。

我们采用国产克拉屈滨对HCL患者进行1~2个疗程的治疗,也获得了相当好的治疗反应率,ORR为100.0%,CR/CRu率为94.7%。从本组资料看对于克拉屈滨治疗反应的评估时机不宜过早,在治疗后1~3个月评价达PR的患者在后续6~12个月的再次评价中大部分患者进一步达到CR/CRu,提示克拉屈滨体内起效是一个较长期和缓慢的过程。目前HCL诊治最新的国际指南^[3]推荐的治疗反应评估时机是治疗后4~6个月,结合我们的经验,建议克拉屈滨治疗后4~6个月初次评估达PR的患者,可延长至治疗后12个月再次评估是否到达疗效平台。本组资料显示国产克拉屈滨治疗HCL的血液学毒性、肝毒性、感染等不良反应均可控。中位随访15(3~133)月,无患者发生进展、复发及死亡,中位OS和PFS均未达到。

HCL作为不可治愈的肿瘤,患者虽然通过克拉屈滨治疗能达到长生存,但仍不能达到生存平台,且获得CR的部分患者并未达到MRD阴性。但目前MRD阴性是否能导致生存的延长还没有确切的结论,MRD的预测价值需要更多的临床研究来证实。López等^[15]回顾性分析了107例接受嘌呤类似物治疗的患者,其中接受喷司他丁治疗27例,接受克拉屈滨治疗80例,MRD阳性患者较MRD阴性患者的无治疗间隔时间更短(97个月对未达到, $P=0.049$)。克拉屈滨和利妥昔单抗的联合治疗可起到MRD清除的作用,使部分患者达MRD阴性。Ravandi等^[16]的研究结果显示,在克拉屈滨治疗后序贯利妥昔单抗治疗的HCL患者CR率可达100%,并有92%的患者达MRD阴性。本组资料中有4例初治患者治疗时联合利妥昔单抗,3例在1个疗程治疗后疗效达CR和MRD阴性,1例在2个疗程治疗后达CR和MRD阴性。

本组资料24例患者中位随访15个月,最长随访133个月,无进展、复发及死亡的患者。目前对于

克拉屈滨治疗后复发的 HCL 患者,需根据复发的时间选择二次治疗方案,对于治疗后 2 年内复发的患者视为对初始治疗耐药,需选择与初始治疗不同的方案,可选择喷司他丁或 BRAF 抑制剂^[17]以及重组抗 CD22 免疫毒素 Moxetumomab Pasudotox^[18]。经克拉屈滨治疗 2 年后复发的患者可再次应用克拉屈滨治疗仍可获得 100% 的 ORR 和 76% 的 CR 率,以及长达 9 年的中位 PFS 时间^[9]。

按照目前最新的 HCL 诊治国际指南共识^[3],克拉屈滨已成为 HCL 初始治疗的一线推荐药物。HCL 经过克拉屈滨单药单疗程治疗可达到很高的 CR 率,长达 5~8 年的中位持续反应时间,以及 10~20 年的中位 OS 期。联合利妥昔单抗后,可提高 HCL 患者 MRD 阴性率,从而有可能进一步改善 HCL 患者的生存。我们报道的 24 例 HCL 患者经克拉屈滨治疗后反应率非常高,在目前的随访期内中位 OS 尚未到达,后续将对这些患者进行长时间随访,进一步评估其长生存的结果。

参 考 文 献

- [1] Piro LD, Carrera CJ, Carson DA, et al. Lasting remissions in hairy-cell leukemia induced by a single infusion of 2-chlorodeoxyadenosine [J]. *N Engl J Med*, 1990, 322 (16): 1117-1121. DOI: 10.1056/NEJM199004193221605.
- [2] Goodman GR, Burian C, Koziol JA, et al. Extended follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with cladribine [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21 (5): 891-896. DOI: 10.1200/JCO.2003.05.093.
- [3] Grever MR, Abdel-Wahab O, Andritsos LA, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia [J]. *Blood*, 2017, 129 (5): 553-560. DOI: 10.1182/blood-2016-01-689422.
- [4] Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364 (24): 2305-2315. DOI: 10.1056/NEJMoa1014209.
- [5] Grever MR. How I treat hairy cell leukemia [J]. *Blood*, 2010, 115 (1): 21-28. DOI: 10.1182/blood-2009-06-195370.
- [6] Mey U, Strehl J, Gorschlüter M, et al. Advances in the treatment of hairy-cell leukaemia [J]. *Lancet Oncol*, 2003, 4 (2): 86-94.
- [7] Quesada JR, Reuben J, Manning JT, et al. Alpha interferon for induction of remission in hairy-cell leukemia [J]. *N Engl J Med*, 1984, 310 (1): 15-18. DOI: 10.1056/NEJM198401053100104.
- [8] Johnston JB. Mechanism of action of pentostatin and cladribine in hairy cell leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52 Suppl 2: 43-45. DOI: 10.3109/10428194.2011.570394.
- [9] 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 [J]. *Br J Haematol*, 2009, 145 (6): 733-740. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07668.x.
- [10] Tallman MS, Hakimian D, Rademaker AW, et al. Relapse of hairy cell leukemia after 2-chlorodeoxyadenosine: long-term follow-up of the Northwestern University experience [J]. *Blood*, 1996, 88 (6): 1954-1959.
- [11] Hoffman MA, Janson D, Rose E, et al. Treatment of hairy-cell leukemia with cladribine: response, toxicity, and long-term follow-up [J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15 (3): 1138-1142. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.3.1138.
- [12] 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 [J]. *Blood*, 2005, 106 (1): 241-246. DOI: 10.1182/blood-2005-01-0173.
- [13] Rosenberg JD, Burian C, Waalen J, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of young hairy cell leukemia patients treated with cladribine: a single-institution series [J]. *Blood*, 2014, 123 (2): 177-183. DOI: 10.1182/blood-2013-06-508754.
- [14] Saven A, Burian C, Koziol JA, et al. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment [J]. *Blood*, 1998, 92 (6): 1918-1926.
- [15] López RM, Da SC, Loscertales J, et al. Hairy cell leukemia treated initially with purine analogs: a retrospective study of 107 patients from the Spanish Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia (GELLC) [J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55 (5): 1007-1012. DOI: 10.3109/10428194.2013.827187.
- [16] Ravandi F, Jorgensen JL, O'Brien SM, et al. Eradication of minimal residual disease in hairy cell leukemia [J]. *Blood*, 2006, 107 (12): 4658-4662. DOI: 10.1182/blood-2005-11-4590.
- [17] Dietrich S, Glimm H, Andrusis M, et al. BRAF inhibition in refractory hairy-cell leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366 (21): 2038-2040. DOI: 10.1056/NEJMc1202124.
- [18] 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]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (15): 1822-1828. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.1756.

(收稿日期:2018-02-01)

(本文编辑:刘志红)