

大剂量甲泼尼龙联合利妥昔单抗及新鲜冰冻血浆治疗伴有 TP53 基因异常的 B 细胞慢性淋巴增殖性疾病六例

史珂 夏奕 朱华渊 王莉 范磊 徐卫 李建勇

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 210029

通信作者:李建勇,Email:lijianyonglm@126.com

【摘要】 目的 探究大剂量甲泼尼龙联合利妥昔单抗及新鲜冰冻血浆(HDMP+RTX+FFP)治疗伴有 TP53 基因异常[TP53 缺失和(或)突变]的 B 细胞慢性淋巴增殖性疾病(B-CLPD)的疗效。方法 自 2008 年 5 月至 2012 年 5 月前瞻性入组 6 例伴有 TP53 基因异常的 B-CLPD 患者,给予最多 6 个周期的 HDMP+RTX+FFP 治疗并进行疗效评估和随访。结果 6 例 B-CLPD 患者中包括 4 例 B-CLPD-不能分类型(B-CLPD-U),1 例 B 细胞型幼淋巴细胞白血病(B-PLL)和 1 例套细胞淋巴瘤(MCL)。中位治疗 3(2~6)个周期,4 例获得完全缓解(CR),其中 3 例达微小残留病(MRD)阴性的 CR;1 例疾病稳定(SD),1 例疾病进展(PD)。中位随访 30(4~56)个月,2 例无治疗反应(NR)的患者均较快进展、死亡。4 例 CR 患者均无进展,全部存活。治疗后患者的骨髓造血功能显著改善,但 IgA、IgG 及 IgM 水平明显下降。所有患者对此方案都表现出了良好的耐受性。骨髓抑制发生率较低,常见不良事件为不超过 3 级的中性粒细胞减少及感染,均可控。结论 HDMP+RTX+FFP 是治疗伴有 TP53 基因异常 B-CLPD 患者有效且易耐受的治疗方案。

【关键词】 慢性淋巴细胞白血病; 治疗方法

基金项目:国家自然科学基金(81470328、81720108、81600162、81600130、81700193);江苏省医学科学专业规划(BE2017751);国家科技重大专项(2018ZX09734007)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.05.008

High-dose methylprednisolone with Rituximab and fresh frozen plasma in the treatment of six patients with B-cell lymphoproliferative disorders harboring TP53 abnormalities

Shi Ke, Xia Yi, Zhu Huayuan, Wang Li, 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 investigate whether high-dose methylprednisolone with Rituximab and fresh frozen plasma (HDMP + RTX + FFP) is an effective therapy for patients with B-cell chronic lymphoproliferative disorders (B-CLPD) with TP53 abnormalities. **Methods** Six B-CLPD patients with TP53 abnormalities from May 2008 to May 2012 were prospectively enrolled in the study. The patients were treated with HDMP+RTX+FFP for up to 6 cycles. **Results** Of the six B-CLPD patients, there were 4 cases of chronic B-cell lymphoproliferative disorders- unclassified (B-CLPD-U), 1 B-cell prolymphocytic leukemia (B-PLL) and 1 mantle cell lymphoma (MCL). After a median 3 courses of treatment, 4 patients achieved complete remission (CR) including 3 with undetectable minimal residual disease (MRD⁻). One patient was evaluated as stable disease (SD) and another one patient was in disease progression (PD). After a median follow-up of 30 (4-56) months, 2 non-responders progressed quickly and died. All of CR patients survived and no one succumbed to disease progression at the last follow-up. The hematopoietic function was significantly improved after the treatment whereas there was also significant decrease in serum IgA, IgG and IgM levels. All patients showed well tolerance to this regimen. The incidence of myelosuppression was low and adverse events (AE) were mainly neutropenia which did

not exceed grade 3 and infection. All AE were controllable. **Conclusion** HDMP + RTX + FFP is an effective and relatively tolerable therapy for patients with B-CLPD accompanying with TP53 abnormalities.

【Key words】 Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell; Therapeutics

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.05.008

B 细胞慢性淋巴增殖性疾病(B-CLPD)是一组起源于成熟 B 淋巴细胞的异质性疾病,包括慢性淋巴细胞白血病(CLL)、B 细胞型幼淋巴细胞白血病(B-PLL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、B-CLPD-不能分类型(B-CLPD-U)等^[1]。TP53 基因异常,包括缺失、突变以及参与其调控的分子的异常,在 B-CLPD 的发生、发展及耐药中发挥至关重要的作用^[2],TP53 基因异常的患者往往对常规化疗不敏感^[3]。自 1995 年起大剂量甲泼尼龙(HDMP)便被应用于治疗复发/难治(R/R)CLL^[4],多项研究显示 HDMP 单药或联合利妥昔单抗(RTX)对 R/R CLL 具有良好的疗效^[5-6]。然而,很少有研究涉及除 CLL 外的伴有 TP53 基因异常的 B-CLPD 患者。本研究中,我们前瞻性分析了 HDMP+RTX+新鲜冰冻血浆(FFP)治疗 6 例 B-CLPD(不包括 CLL)患者的疗效及安全性,现报道如下。

病例与方法

1. 病例:自 2008 年 5 月至 2012 年 5 月,我们前瞻性入组 6 例 B-CLPD 患者接受 HDMP+RTX+FFP 方案治疗,B-CLPD 诊断符合 WHO 2008 标准。6 例患者中,1 例有高血压病史,1 例有糖尿病病史,治疗前均得到有效控制;其余 4 例患者无慢性病病史。治疗前所有患者乙肝表面抗原(HBsAg)均为阴性,均无大剂量糖皮质激素使用禁忌证(活动性消化性溃疡、肝肾功能不全及活动性感染等)。

2. 治疗方案及疗效评价:治疗时间为 2010 年 12 月至 2012 年 6 月。HDMP+RTX+FFP 方案:甲泼尼龙 $1.0 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 5 \text{ d}$;HDMP 治疗前 1 天输注 FFP 2 U 和 RTX $375 \text{ mg}/\text{m}^2$,28 d 为 1 个周期,最多治疗 6 个周期。RTX 输注前常规静脉推注 5 mg 地塞米松、肌肉注射 25 mg 异丙嗪以预防 RTX 相关的不良反应。随机血糖高于 11.1 mmol/L 时予胰岛素皮下注射。疗效评估依据修订的非霍奇金淋巴瘤(NHL)国际工作组标准^[7]。

3. 评估及随访:在每周治疗前、治疗结束 2 个月及此后的每 3~6 个月进行随访,主要观察的实验室检查指标包括淋巴细胞绝对计数(ALC)、HGB、

PLT、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、LDH、胸苷激酶(TK-1)、红细胞沉降率(ESR)等。治疗前采用 Sanger 测序检测免疫球蛋白重链可变区基因(IGHV)突变(与 IGHV 胚系基因相似度 $\geq 98\%$ 视为无突变)和 TP53 基因突变;FISH 检测 del(17p13)及其他异常;流式细胞术(FCM)检测 ZAP-70($> 30\%$ 为阳性)和 CD38($> 20\%$ 为阳性)阳性率。治疗结束 2 个月采用 FCM 检测骨髓微小残留病(MRD)情况,以 $\text{CD}19^+/\text{CD}5^+/\text{CD}43^+/\text{CD}79b^{\text{low}}$ 细胞 $< 0.01\%$ 为 MRD 阴性^[8]。不良事件(AE)评估参照常见不良事件评价标准(CTCAE 4.0)。无进展生存(PFS)时间定义为自第 1 次给 HDMP 到末次随访或任何原因导致的疾病进展/死亡的时间。总生存(OS)时间定义为从第 1 次给 HDMP 到末次随访或死亡的时间。

结 果

1. 患者特征:患者的基本特征详见表 1。6 例 TP53 基因异常 B-CLPD 患者中,B-CLPD-U 4 例,B-PLL、MCL 各 1 例。中位年龄 60.5(41~74)岁,男女各 3 例。1 例 MCL 和 1 例 B-CLPD-U 患者为初诊,其余均为 R/R。

TP53 基因异常类型:单纯 TP53 突变 2 例,单纯 del(17p13) 1 例,3 例同时携带 TP53 突变与 del(17p13)。3 例 IGHV 有突变,3 例 IGHV 无突变。

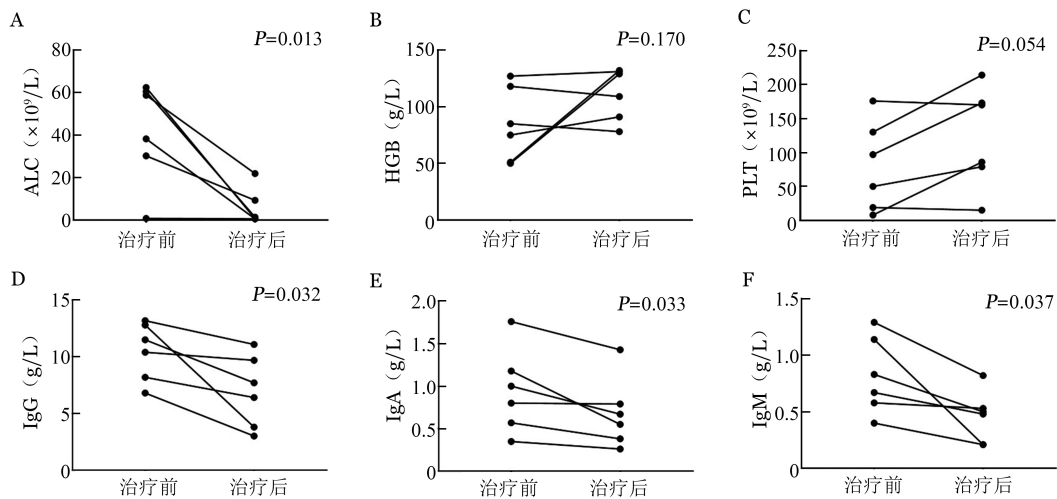
2. 治疗反应:6 例患者 HDMP+RTX+FFP 中位治疗 3(2~6)个周期,治疗期间没有发生治疗时间推迟或治疗剂量减低。治疗后患者的骨髓造血功能发生了显著改善,表现为 ALC 显著降低以及 HGB 和 PLT 上升(图 1A~C);但是治疗后 IgA、IgG 及 IgM 水平明显下降(图 1D~F)。患者的治疗反应与 CD20 表达强度、ZAP-70、CD38、ESR、TK1 水平、 β_2 -MG 及 LDH 无明显关系。

治疗后 6 例患者中 4 例获得 CR,其中 3 例达 MRD 阴性的 CR,1 例疾病稳定(SD),1 例疾病进展(PD)。我们将 SD 和 PD 统称为无应答(NR)状态。自第 1 次使用 HDMP 起,中位随访 30(4~56)个月,4 例 CR 患者全部存活,且截至最后 1 次随访均持续缓解;而 2 例 NR 患者均很快进展,PFS 时间分别为

表1 6例TP53异常B细胞慢性淋巴增殖性疾病患者的主要临床特征和对HDMP+RTX+FFP治疗的反应

例号	诊断	性别	年龄(岁)	治疗反应	既往治疗	染色体核型	FISH	TP53突变	ZAP-70	CD38	IGHV突变
1	B-PLL	女	61	CR	利妥昔单抗	46,XX,2P-,6q+,der(14),-15,17p+,mar[3]	阴性	c.403T>C p.C135R	-	-	+
2	B-CLPD-U	女	41	CR,MRD阴性	CHOP,FCR	46,XX[8]	del(17p13)	无突变	-	-	+
3	MCL	女	74	CR,MRD阴性	初诊未治	46,XX,2q-,5p+,t(11;14),der(19)[10]	del(17p13)	c.701A>G p.Y234C	-	-	+
4	B-CLPD-U	男	60	CR,MRD阴性	初诊未治	46,XY,+?11,-17[2]/46,XY,add(21)(q22)[1]	del(17p13)	c.407A>T p.Q136L	未测	-	-
5	B-CLPD-U	男	70	SD	苯丁酸氮芥		del(17p13)	c.795_796ins10 p.G266fs*9	-	-	-
6	B-CLPD-U	男	54	PD	R-CHOP,FCR,FC,Flu+Ara-C	47,XY,+3,del(8)(p12),t(9;14)(p11;q32)[10]	阴性	c.991C>T p.Q331*	+	-	-

注:HDMP+RTX+FFP:大剂量甲泼尼龙+利妥昔单抗+新鲜冰冻血浆;B-PLL:B细胞型幼淋巴细胞白血病;B-CLPD-U:慢性B淋巴细胞增殖性疾病-不能分类型;MCL:套细胞淋巴瘤;CR:完全缓解;MRD:微小残留病;SD:疾病稳定;PD:疾病进展;CHOP:环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松;FCR:氟达拉滨+环磷酰胺+利妥昔单抗;R:利妥昔单抗;FC:氟达拉滨+环磷酰胺;Flu+Ara-C:氟达拉滨+阿糖胞苷;IGHV:免疫球蛋白重链可变区基因



HDMP+RTX+FFP:大剂量甲泼尼龙+利妥昔单抗+新鲜冰冻血浆;ALC:淋巴细胞绝对计数;IgG:免疫球蛋白G;IgA:免疫球蛋白A;IgM:免疫球蛋白M

图1 6例TP53异常B细胞慢性淋巴增殖性疾病患者HDMP+RTX+FFP治疗前后的各类实验室检查指标变化

2个月和1个月,OS时间分别为7个月和18个月。这2例NR患者均是复发B-CLPD-U,除TP53基因异常外,均存在IGHV无突变及ZAP-70阳性等不良预后因素。另1例(例4)同样伴IGHV无突变及复杂核型等不良预后因素的B-CLPD-U初诊患者在接受了4个疗程HDMP+RTX+FFP后获得了MRD阴性的CR,随后allo-HSCT巩固,截至末次随访持续缓解。

3. 安全性:所有患者对此方案都表现出了良好

的耐受性。RTX输注过程中,仅出现了1例次寒战(3级),暂停输注并予异丙嗪25mg肌肉注射后消退。FFP无输注相关AE。2例发生骨髓抑制,具体为3级ANC降低和2级PLT降低。其余AE主要由使用糖皮质激素引起,其中4例发生3级感染,主要为细菌感染(包括3例肺部感染和1例肠道感染);2例NR患者在发生细菌感染的同时还伴有真菌感染(包括1例3级曲霉菌感染)。其他AE包括1~3级高血糖症、1~3级低钾血症。

讨 论

B-CLPD 是一组异质性疾病,不同亚型的 B-CLPD 治疗策略及预后截然不同^[1,9]。目前, B-CLPD-U 在全部 B-CLPD 中所占的比例尚不明确,我中心的一项囊括了 653 例 B-CLPD 患者的研究显示,共 23.5% 的患者为 B-CLPD-U,包括 7.7% 的 CD5⁺B-CLPD-U 和 15.8% 的 CD5⁻B-CLPD-U,但因为部分患者缺乏组织活检等确诊/排他检查,这一比例应比实际偏高^[10]。另一项来自天津的研究中,875 例的队列里 B-CLPD-U 占 13.5%^[11]。以上两个独立的研究都说明,在中国,相当一部分的 B-CLPD 患者无法明确分类。尽管有研究发现,在治疗前对患者进行除骨髓活检外的组织活检可很大程度上完善 CD5⁺B-CLPD-U 的分型^[9],但是在临床工作中,并非所有患者均可成功取到活检组织;本组例 5 在治疗前曾行淋巴结活检,仍未获得明确分型。

在各亚型的初诊 B-CLPD 中,伴 TP53 异常的病例所占比例各异^[2,12],如在 CLL 中约占 10%,在 MCL 中为 20% 左右,在 B-PLL 中可达 50%,且均与不良预后显著相关。对于伴 TP53 异常的 CLL 患者,新型靶向药物(伊布替尼、venetoclax 等)或参加临床试验是首选治疗方案^[13-14];使用伊布替尼联合 venetoclax 治疗 TP53 异常 MCL 患者的 CR 率达到 50%,但远期疗效仍然不明^[15],而针对 TP53 异常的 B-CLPD-U 病例的治疗,更是缺少足够的循证医学证据支持。早在 1993 年就有研究证明,携带 TP53 基因突变的 CLL 患者易对氟达拉滨耐药且 OS 时间显著缩短^[16]。尽管有研究认为同一患者中 TP53 基因突变与 del(17p13)同时存在的概率可达 94%,但本组 6 例患者中仅 3 例同时存在两种异常。先前已有研究证明单独携带 TP53 基因突变或 del(17p13)的 CLL 患者与同时存在两项异常的患者预后相似,均显著差于 TP53 基因正常的 CLL 患者^[17-18],因此我们将存在 TP53 基因突变和(或)del(17p13)的 B-CLPD 患者均纳入研究^[2,17]。

糖皮质激素具有强大的抗炎及免疫抑制作用,早在 20 世纪 60 年代即被用于治疗淋巴瘤^[19]。HDMP 不依赖于 TP53 通路发挥抗肿瘤作用^[20]。另一方面,RTX 与 HDMP 具有协同作用,HDMP 可增加细胞对 RTX 介导的补体依赖的细胞毒作用(CDC)的敏感性^[21-22]。此外,FFP 输注通过补充补体提高了 RTX 的 CDC,促进其对肿瘤细胞的杀伤作用^[23]。

HDMP 单药或联合 RTX 方案先前已被广泛应用于国内外 R/R CLL 患者的治疗,ORR 达 73% ~ 93%^[5-6];我中心先前进行的临床试验中,HDMP 治疗 R/R CLL 患者的 ORR 为 83.3%^[24];22 例 R/R CLL 患者使用 2 ~ 6 次 RTX+FFP 后,ORR 达 73%,总 CR 率为 32%,中位随访 12 个月,中位 OS、PFS 时间均未达到,证实了该方案对于 R/R CLL 患者有较好疗效^[25]。先前未有使用 HDMP+RTX+FFP 方案治疗 B-CLPD(除 CLL 外)的报道,鉴于该方案在 R/R CLL 患者中的成功运用,我中心创造性地将其用于 B-CLPD(除 CLL 外)患者的治疗,获得了良好的疗效。

同时,本研究中 HDMP+RTX+FFP 方案的不良反应是可耐受的。无 4 级及以上 AE 出现;3 级 AE 共发生 11 例次,其余均为 1 ~ 2 级 AE。本研究中感染相对高发,这可能与 RTX 引起的低补体水平、低 ALC 及 HDMP 的免疫抑制作用(表现为治疗后 Ig 水平的显著下降)相关。因此,及时有效的抗感染和强有力的支持治疗均必不可少。

目前,学界缺乏针对 B-CLPD-U 患者的系统研究及治疗策略。对于这部分患者中病程侵袭,尤其是伴 TP53 基因异常且其他方案无效者,HDMP+RTX+FFP 不失为优选;获得缓解后,若条件允许,可接受 allo-HSCT 进一步巩固疗效。总之,我们认为对于伴有 TP53 基因异常的 B-CLPD 患者,HDMP+RTX+FFP 是有效且相对易耐受的方案。

参 考 文 献

- [1] 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. B 细胞慢性淋巴瘤增殖性疾病诊断与鉴别诊断中国专家共识(2018 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(5): 359-365. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.05.002.
- [2] Cheung KJ, Horsman DE, Gascoyne RD. The significance of TP53 in lymphoid malignancies: mutation prevalence, regulation, prognostic impact and potential as a therapeutic target [J]. Br J Haematol, 2009, 146 (3):257- 269. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07739.x.
- [3] 朱华渊, 王莉, 乔佳, 等. 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[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39 (5): 392- 397. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253- 2727.2018.05.009.
- [4] Bosanquet AG, McCann SR, Crotty GM, et al. Methylprednisolone in advanced chronic lymphocytic leukaemia: rationale for, and effectiveness of treatment suggested by DiSC assay [J]. Acta Haematol, 1995, 93 (2- 4): 73- 79. DOI: 10.1159/

- 000204115.
- [5] Thornton PD, Matutes E, Bosanquet AG, et al. High dose methylprednisolone can induce remissions in CLL patients with p53 abnormalities [J]. *Ann Hematol*, 2003, 82 (12):759-765. DOI: 10.1007/s00277-003-0710-5.
- [6] Castro JE, Sandoval-Sus JD, Bole J, et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia [J]. *Leukemia*, 2008, 22 (11): 2048-2053. DOI: 10.1038/leu.2008.214.
- [7] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(5): 579-586. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.2403.
- [8] Rawstron AC, Villamor N, Ritgen M, et al. International standardized approach for flow cytometric residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukaemia [J]. *Leukemia*, 2007, 21(5):956-964. DOI: 10.1038/sj.leu.2404584.
- [9] Dronca RS, Jevremovic D, Hanson CA, et al. CD5- positive chronic B- cell lymphoproliferative disorders: diagnosis and prognosis of a heterogeneous disease entity [J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2010, 78 Suppl 1: S35- 41. DOI: 10.1002/cyto.b.20546.
- [10] Miao Y, Cao L, Sun Q, et al. Spectrum and immunophenotyping of 653 patients with B-cell chronic lymphoproliferative disorders in China: A single-centre analysis [J]. *Hematol Oncol*, 2018, 36(1):121-127. DOI: 10.1002/hon.2461.
- [11] Yi S, Li Z, Zou D, et al. Del17p does not always significantly influence the survival of B- cell chronic lymphoproliferative disorders [J]. *Oncotarget*, 2018, 9 (3): 3353- 3364. DOI: 10.18632/oncotarget.23261.
- [12] Tessoulin B, Eveillard M, Lok A, et al. p53 dysregulation in B-cell malignancies: More than a single gene in the pathway to hell [J]. *Blood Rev*, 2017, 31 (4):251- 259. DOI: 10.1016/j.bl-re.2017.03.001.
- [13] Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(2): 169-176. DOI: 10.1016/s1470-2045 (14)71182-9.
- [14] Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374 (4):311- 322. DOI: 10.1056/NEJMoa1513257.
- [15] Tam CS, Anderson MA, Pott C, et al. Ibrutinib plus Venetoclax for the Treatment of Mantle-Cell Lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(13):1211-1223. DOI: 10.1056/NEJMoa1715519.
- [16] Lo Coco F, Gaidano G, Louie DC, et al. p53 mutations are associated with histologic transformation of follicular lymphoma [J]. *Blood*, 1993, 82(8): 2289-2295.
- [17] Dicker F, Herholz H, Schnittger S, et al. The detection of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia independently predicts rapid disease progression and is highly correlated with a complex aberrant karyotype [J]. *Leukemia*, 2009, 23 (1):117-124. DOI: 10.1038/leu.2008.274.
- [18] Rossi D, Cerri M, Deambroggi C, et al. The prognostic value of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia is independent of Del17p13: implications for overall survival and chemorefractoriness [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15 (3): 995- 1004. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-08-1630.
- [19] Burningham RA, Restrepo A, Pugh RP, et al. Weekly high-dosage glucocorticosteroid treatment of lymphocytic leukemias and lymphomas [J]. *N Engl J Med*, 1964, 270:1160-1166. DOI: 10.1056/NEJM196405282702205.
- [20] Buttgerief F, Burmester GR, Brand MD. Therapeutically targeting lymphocyte energy metabolism by high-dose glucocorticoids [J]. *Biochem Pharmacol*, 2000, 59(6): 597-603. DOI: 10.1016/S0006-2952(99)00273-7.
- [21] Byrd JC, Murphy T, Howard RS, et al. Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19 (8): 2153-2164. DOI: 10.1200/jco.2001.19.8.2153.
- [22] Rose AL, Smith BE, Maloney DG. Glucocorticoids and rituximab in vitro: synergistic direct antiproliferative and apoptotic effects [J]. *Blood*, 2002, 100(5):1765-1773.
- [23] Middleton O, Cosimo E, Dobbin E, et al. Complement deficiencies limit CD20 monoclonal antibody treatment efficacy in CLL [J]. *Leukemia*, 2015, 29(1): 107-114. DOI: 10.1038/leu.2014.
- [24] Xu W, Miao KR, Hong M, et al. High-dose methylprednisolone can induce remissions in patients with fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukaemia [J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(12): 2145-2149. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.04.021.
- [25] Xu W, Miao KR, Zhu DX, et al. Enhancing the action of rituximab by adding fresh frozen plasma for the treatment of fludarabine refractory chronic lymphocytic leukemia [J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(9): 2192-2201. DOI: 10.1002/ijc.25560.

(收稿日期:2018-08-15)

(本文编辑:刘爽)