



National Comprehensive
Cancer Network®

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

毛细胞白血病

版本 1.2020 — 2019 年 8 月 23 日

NCCN.org

继续



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN 指南版本 1.2020

毛细胞白血病

[NCCN 指南索引](#)
[目录](#)
[讨论](#)

***William G. Wierda, 医学博士, 博士/主席 † ‡**
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

***John C. Byrd, 医学博士/副主席 † ‡ §**
The Ohio State University
Comprehensive Cancer Center -
James Cancer Hospital 和
Solove Research Institute

Jeremy S. Abramson, 医学博士 † ‡
Massachusetts General
Hospital Cancer Center

Syed F. Bilgrami, 医学博士 ‡
Yale Cancer Center/
Smilow Cancer Hospital

Greg Bociek, 医学博士, 理学硕士 † §
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Danielle Brander, 医学博士 ‡
Duke Cancer Institute

Jennifer Brown, 医学博士, 博士 ‡
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center

Asher A. Chanan-Khan, 医学博士 † ‡
Mayo Clinic Cancer Center

Julio C. Chavez, 医学博士 ‡ †
Moffitt Cancer Center

Steve E. Coutre, 医学博士 ‡
Stanford Cancer Institute

Randall S. Davis, 医学博士 ‡
O'Neal Comprehensive Cancer Center at UAB

Christopher D. Fletcher, 医学博士 ‡
University of Wisconsin
Carbone Cancer Center

Brian Hill, 医学博士, 博士 ‡
Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer Center
和 Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

Brad S. Kahl, 医学博士 ‡
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

Manali Kamdar, 医学博士 ‡
University of Colorado Cancer Center

Lawrence D. Kaplan, 医学博士 ‡
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Nadia Khan, 医学博士 †
Fox Chase Cancer Center

Thomas J. Kipps, 医学博士, 博士 ‡
UC San Diego Moores Cancer Center

Megan S. Lim, 医学博士, 博士 ≠
Abramson Cancer Center
(University of Pennsylvania)

Shuo Ma, 医学博士, 博士 †
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Sami Malek, 医学博士 ‡
University of Michigan
Rogel Cancer Center

Anthony Mato, 医学博士 ‡
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Claudio Mosse, 医学博士, 博士 ≠
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Mazyar Shadman, 医学博士, 公共卫生硕士 † ‡
Fred Hutchinson Cancer Research Center/
Seattle Cancer Care Alliance

Tanya Siddiqi, 医学博士 ‡
City of Hope National Medical Center

Deborah Stephens, 医学博士 (DO) ‡
Huntsman Cancer Institute
(University of Utah)

Nina Wagner, 医学博士 †
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

NCCN
Mary Dwyer, 理学硕士
Hema Sundar, 博士

[NCCN 指南专家组公开信息](#)

继续

§ 骨髓移植
‡ 血液科/血液肿瘤科
‡ 内科
† 肿瘤内科
≠ 病理学/血液病理学
* 编委会成员



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN 指南版本 1.2020

毛细胞白血病

[NCCN 指南索引](#)
[目录](#)
[讨论](#)

[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/难治性病例治疗指征 \(HCL-2\)](#)

[推荐治疗方案 \(HCL-A\)](#)

[HCL 缓解标准 \(HCL-B\)](#)

[支持治疗 \(HCL-C\)](#)

[使用 Moxetumomab Pasudotox 的特别注意事项 \(HCL-D\)](#)

[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/member_institutions.aspx。

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 对证据和共识的分类](#)。

NCCN 首选分类：

所有建议均视为合理。

请参阅 [NCCN 首选分类](#)。

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® (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。©2019。



NCCN 毛细胞白血病指南 2020 年第 1 版相比 2019 年第 3 版的更新包括：

HCL-1

- 诊断
 - 在某些情况下，将“**IHC 或分子研究用于检测 BRAF V600E 突变**”从“基本项目”移至“有助于诊断的项目”，并将其修订为“**IHC 或分子分析用于检测无 cHCL 免疫表型的病例的 BRAF V600E 突变。**”
- 检查
 - 在某些情况下，将“**育龄期妇女进行妊娠试验（如拟行全身性治疗）**”从“基本项目”移至“有助于诊断的项目”。
- 修订脚注 e，由“**具有 IGHV4-34 重排的 HCL 行为更像 HCLv，虽然其形态和免疫表型类似 cHCL。IGHV4-34 HCL 通常缺乏 BRAF V600E 突变，嘌呤类似物治疗对其效果不佳，与 cHCL 相比预后相对较差。有证据表明 HCLv 和 IGHV4-34 HCL 通常在 MAPK1 中出现突变**”修订为“**10% 到 20% 的带有 cHCL 表型的 B 细胞淋巴增生性肿瘤具有 IGHV4-34 重排，且通常缺乏 BRAF V600E 突变。由于嘌呤类似物治疗对这些疾病效果不佳，且通常预后较差，这些疾病表现更像 HCLv。有证据表明 HCLv 和 IGHV4-34-突变 HCL 通常在 MAP2K1 中出现突变。**”

HCL-2

- 移除了初始治疗和复发/难治性病例治疗的推荐治疗方案及相应的脚注，将其添加至新的“推荐治疗方案”页面。
- 修订了脚注 h，新增“**克拉屈滨和喷司他丁是治疗毛细胞白血病的推荐嘌呤类似物。**”
- 增加了脚注 j，“**利妥昔单抗和皮下注射用透明质酸酶可用于经静脉通路接受至少一剂全剂量利妥昔单抗产品的患者。**”这也是 HCL-A 的脚注。

HCL-A

- NCCN 首选分类已应用于推荐治疗方案。

HCL-C

- 利妥昔单抗快速输注与皮下给药
 - 修订了第 1 条：“**如果以前采用利妥昔单抗疗程中未出现严重输注反应...**”
 - 新增了第 2 条：“**利妥昔单抗和皮下注射用透明质酸酶可用于经静脉通路接受至少一剂全剂量利妥昔单抗产品的患者。**”
- 生长因子
 - 修订了条目：“**如果对于患者化疗后出现中性粒细胞减少发热的情况，应采用中性粒细胞生长因子（如非格司亭）与粒细胞集落刺激因子（G-CSF）。**”

HCL-D

- 表 1，修订了 HUS 评估：“**如果怀疑 HUS，则立即检查血液 LDH、间接胆红素和血涂片裂细胞以寻找溶血证据评估溶血证据（血涂片、网织红细胞计数、LDH、结合珠蛋白以及间接胆红素）。**”

诊断^a

基本项目：

- 骨髓活检 ± 穿刺涂片：
 - 外周血或骨髓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。
- 充分的免疫分型对明确诊断并鉴别典型毛细胞性白血病和毛细胞变异型不可或缺。^{b,c,d}
 - 免疫组化（IHC）或流式细胞术用于检测：CD19、CD20、CD5、CD10、CD11c、CD22、CD25、CD103、CD123、细胞周期蛋白 D1 和 CD200

某些情况下有助于诊断的检查：

- 分子学分析，以检测：*IGHV4-34* 重排^e
- IHC 或分子分析用于检测无 cHCL 免疫表型的病例的 *BRAF* V600E 突变^e

检查

基本项目：

- 病史和体检，重点检查带有淋巴结的区域和肝脾大小检查
 - 脾大和/或肝大表现；外周淋巴结肿大（不常见）
- 体能状态
- 外周血涂片检查
- CBC 分类
- 血生化全项并特别注意肾功能状况
- 乳酸脱氢酶 (LDH)
- 骨髓活检 ± 穿刺涂片
- 如果拟予治疗，行乙型肝炎检查^f

某些情况下有助于诊断的检查：

- 胸/腹/盆腔诊断质量增强 CT
- 育龄期妇女进行妊娠试验（如拟行全身性治疗）
- 讨论生育问题和精子储存

请参见“初始治疗”
(HCL-2)

^a此项指南适用于典型毛细胞白血病 (cHCL)，而非 HCL 变异型 (HCLv)。对 HCLv 的治疗资料尚不充足。

^bcHCL 的典型免疫表型：CD5-、CD10-、CD11c+、CD20+（强阳性）、CD22+、CD25+、CD103+、CD123+、细胞周期蛋白 D1+、膜联蛋白 A1+ 和 CD200+（强阳性）。以单核细胞减少为特征。

^cHCLv 的特点为 CD25-、CD123-、膜联蛋白 A1- 和 *BRAF* V600E 突变检查结果阴性。这有助于区分变异型和 cHCL。

^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 (NCCN B 细胞淋巴瘤指南)。

^e10% 到 20% 的带有 cHCL 表型的 B 细胞淋巴增生性肿瘤具有 *IGHV4-34* 重排，且通常缺乏 *BRAF* V600E 突变。由于嘌呤类似物治疗对这些疾病效果不佳，且通常预后较差，这些疾病表现更像 HCLv。有证据表明 HCLv 和 *IGHV4-34* 突变 HCL 通常在 *MAP2K1* 中出现突变。

^f要求进行乙型肝炎病毒检查，因为治疗中（例如免疫疗法、化学免疫疗法、化疗、靶向疗法）存在病毒再激活的风险。请参见治疗和病毒再激活 (NCCN CLL/SLL 指南)。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。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN 指南版本 1.2020

毛细胞白血病

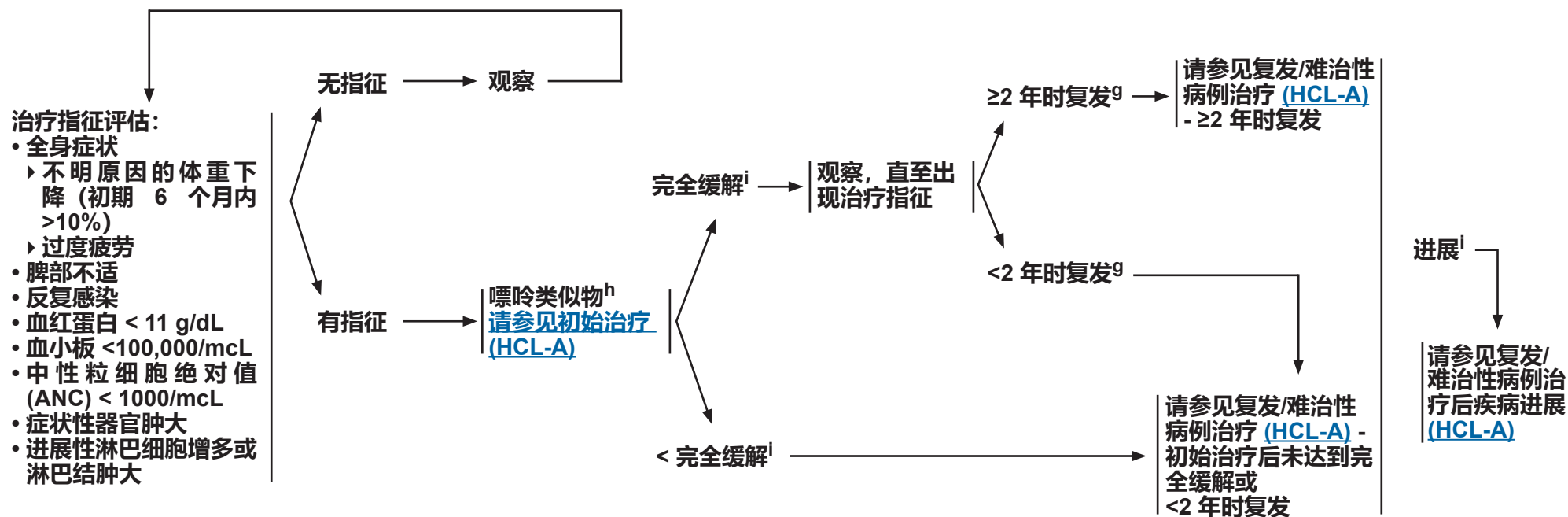
NCCN 指南索引
目录
讨论

治疗指征^g

初始治疗

随访

复发/难治性病例 治疗^j



请参见支持疗法 (HCL-C)

^gGrever MR, Abdel-Wahab O, Andritsos LA, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classical hairy cell leukemia. Blood 2017;129:553-560.

^h克拉屈滨和喷司他丁是治疗毛细胞白血病的推荐嘌呤类似物。存在威胁生命的活动性或慢性感染的患者不应给予标准剂量嘌呤类似物治疗。在开始用标准剂量嘌呤类似物进行治疗前, 先进行活动性感染治疗。如果不能控制感染, 在使用标准剂量嘌呤类似物进行治疗之前先考虑采取低剂量喷司他丁, 以确保达到持久缓解。

ⁱ请参见 HCL 疗效标准 (HCL-B)。

^j利妥昔单抗和皮下注射用透明质酸酶可用于经静脉通路接受至少一剂全剂量利妥昔单抗产品的患者。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

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。

推荐治疗方案^a初始治疗^{b、c}

首选方案

- 嘌呤类似物
 - 克拉曲滨
 - 喷司他丁

复发/难治性病例治疗^{b、d}

	首选方案	其他推荐方案	某些情况下有助于诊断的检查
初始治疗后未达到完全缓解或 <2 年时复发	<ul style="list-style-type: none"> • 临床试验 • 备选嘌呤类似物 + 利妥昔单抗 • 威罗菲尼^e 	<ul style="list-style-type: none"> • α 干扰素 • 备选嘌呤类似物 	<ul style="list-style-type: none"> • 利妥昔单抗，若无法取得嘌呤类似物
≥2 年时复发	<ul style="list-style-type: none"> • 重复采用初始嘌呤类似物 + 利妥昔单抗 • 备选嘌呤类似物 + 利妥昔单抗 	<ul style="list-style-type: none"> • 不适用 	<ul style="list-style-type: none"> • 利妥昔单抗，若无法取得嘌呤类似物

复发/难治性病例治疗后疾病进展^d

首选方案

- 临床试验
- Moxetumomab pasudotox^f
- 威罗菲尼 ± 利妥昔单抗

其他推荐方案

- 依鲁替尼^g

^a请参见推荐治疗方案参考文献 (HCL-A 第 2 页, 共 2 页)。

^b存在威胁生命的活动性或慢性感染的患者不应给予标准剂量嘌呤类似物治疗。在开始用标准剂量嘌呤类似物进行治疗前，先进行活动性感染治疗。如果不能控制感染，在使用标准剂量嘌呤类似物进行治疗之前先考虑采取低剂量喷司他丁，以确保达到持久缓解。

^c尚未在临床试验中对克拉曲滨和喷司他丁进行头对头对比研究，但其已经显示出相当的治疗活性。

^d利妥昔单抗和皮下注射用透明质酸酶可用于经静脉通路接受至少一剂全剂量利妥昔单抗产品的患者。

^e原发性难治性疾病和嘌呤类似物首疗程治疗后早期复发（1 - 2 年）的研究。

^f请参见使用 Moxetumomab Pasudotox 的特别注意事项 (HCL-D)。

^g请参见使用小分子抑制剂的特别注意事项 (NCCN CLL/SLL 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。

**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, Kozio 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, Jamrozak 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.

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.

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, Grever MR, Bouroncle BA. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with 2'-deoxycoformycin. *Blood* 1994;84:4061-4063.

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.

Chihara D, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Long-term durable remission by cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukaemia: update of a phase II trial. *Br J Haematol* 2016;174:760-766.

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.

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.

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

Dietrich S, Pircher A, Endris V, et al. BRAF inhibition in hairy cell leukemia with low-dose vemurafenib. *Blood* 2016;127:2847-2855.

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. The chemotherapy-free combination of vemurafenib and rituximab produces deep and durable responses in relapsed or refractory hairy cell leukemia (HCL) patients [abstract]. *Blood* 2017;130:Abstract 409.

Troussard X, Montané L, Tiab M, et al. Vemurafenib in advanced patients with hairy cell leukemia (HCL): Results of the Acsé phase II trial [abstract]. *Blood* 2017;130: Abstract 156.

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.

Moxetumomab pasudotox

Kreitman RJ, Dearden C, Zinzani P, et al. Moxetumomab pasudotox in relapsed/refractory hairy cell leukemia. *Leukemia* 2018;32:1768-1777.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
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。

**HCL 缓解标准^a**

完全缓解 (CR)	外周血细胞计数接近正常：血红蛋白 > 11 g/dL（不输血情况下）；血小板 > 100,000/mcL；ANC > 1500/mcL。体检结果显示脾肿大消退。外周血涂片和骨髓检查都未发现 HCL 形态学证据。
疗效评估的时机	采用克拉曲滨进行治疗的患者，其疗效评估的骨髓检查在治疗完成 4 个月后方可进行。采用喷司他丁进行治疗的患者，可以在血细胞计数接近标准化、体检显示无脾肿大后进行骨髓评估。
CR ± 微小残留病变 (MRD)	对于取得 CR 的患者，可以通过 MRD 百分比免疫组化评估将患者分为取得 CR ± MRD 证据两类。
部分缓解 (PR)	PR 要求外周血细胞计数达到接近标准化（与 CR 相同），同时器官肿大和 HCL 浸润骨髓活检至少改善 50%。
疾病稳定 (SD)	治疗后出现明确缓解，但未达到标准的患者，被认为是 SD。因为罹患 HCL 患者，其治疗有特定的原因，包括疾病相关症状或血液学参数下降等，SD 是不可接受的疗效。
疾病进展 (PD)	疾病相关症状增加的患者，器官肿大增加达到 25%，或血液学参数下降达到 25%，则属于 PD。必须尽力区分由于治疗的骨髓抑制反应和由于 PD 导致的血细胞计数下降。
HCL 复发	形态学复发的定义为，外周血、骨髓活检或以上两者的形态学染色，在未有血液学复发的情况下，再次出现 HCL。血液学复发的定义为，CR 和 PR 再次出现血细胞减少低于前文所定义阈值的情况。然而，形态学复发时并不需要治疗，血液学复发时的治疗决策应根据多个参数确定（例如血液学参数允许的治疗、疾病相关症状的复发等）。

^aGrever MR, Abdel-Wahab O, Andritsos LA, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classical hairy cell leukemia. Blood 2017;129:553-560.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
 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。



支持治疗

抗感染预防性治疗

- 考虑使用阿昔洛韦或等效物预防疱疹病毒至少3个月且直至CD4+ T-细胞计数 ≥ 200 细胞/ μL 。
- 考虑使用磺胺甲恶唑/甲氧苄啶或等效物预防耶氏肺孢子菌肺炎 (PJP) 至少3个月并且直至CD4+ T-细胞计数 ≥ 200 细胞/ μL 。
- 出现中性粒细胞减少时考虑广谱抗微生物药物。

治疗和病毒再激活

- [请参见 NCCN CLL/SLL \(CSLL-C 1/4\) 指南。](#)

单克隆抗体治疗的罕见并发症

- 可能发生罕见并发症如粘膜皮肤反应，包括副肿瘤性天疱疮、史蒂文斯 - 约翰逊综合征、苔藓样皮炎、水泡性皮炎和中毒性表皮坏死松解症。建议咨询皮肤科医师以治疗这些并发症。

利妥昔单抗快速输注与皮下给药

- 如果以前采用利妥昔单抗疗程中未出现严重输注反应，则可采用90分钟以上的快速输注。
- 对于接受过至少一剂全剂量静脉内利妥昔单抗的患者而言，皮下用利妥昔单抗和透明质酸酶人注射剂是一种合理的替代方案。

生长因子

- 如果患者在化疗后出现中性粒细胞减少性发热，则采用中性粒细胞生长因子（如非格司亭）。

血制品支持

- 如果患者接受过核苷酸类似物，则建议使用经辐照的血液制品以避免输血相关的移植物抗宿主病 (GVHD)。

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。

**使用 Moxetumomab Pasudotox 的特别注意事项****表 1：监测毛细血管渗漏综合征 (CLS) 和溶血尿毒综合征 (HUS)^a**

	CLS	HUS
监测参数	每次输液前检查： • 体重 • 血压	每次输液前检查： • 血红蛋白水平 • 血小板计数 • 血清肌酐
评估	• 如果体重较疗程第 1 天增加 5.5 磅 (2.5 kg) 或 5% 或更多且患者处于低血压状态，则应及时检查有无外周性水肿、低蛋白血症和呼吸道症状，包括呼吸急促和咳嗽。 • 如果怀疑 CLS，则检查有无氧饱和度下降及肺水肿和/或浆膜渗出的证据。	如果怀疑 HUS，则立即评估溶血证据（血涂片、网织红细胞计数、LDH、结合珠蛋白以及间接胆红素）。

CLS

• 出现 2 级或更高级别 CLS 的患者应接受适当的支持治疗，包括口服或静脉注射皮质类固醇治疗，并监测体重、白蛋白水平和血压，直至消退。^a

HUS

• HUS 患者停用 moxetumomab pasudotox。给予适当的支持治疗并补液，监测血液化学、全血细胞计数和肾功能，直至消退。^a

表 2：CLS 分级和治疗指南^a

CLS 分级	Moxetumomab pasudotoxm 给药
2 级 有症状；需要医疗干预	延迟给药直至症状恢复
3 级 严重症状；需要医疗干预	停用 moxetumomab pasudotox
4 级 危及生命的后果；需要紧急医疗干预	

^a请参见 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761104s000lbl.pdf 中关于 moxetumomab pasudotox 的处方信息。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。

**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。

NCCN 优先使用分类

首选干预方法	若合适、可负担，则基于疗效、安全性和证据更优的干预方法。
推荐的其他干预方法	其他干预方法可能疗效较低、毒性更多，或依据的数据不太成熟；或者具有相似疗效，但费用明显较高。
某些情况下有助于诊断的检查	其他干预方法可能会用于选定的患者人群（根据推荐类型定义）。

所有建议均视为合理。

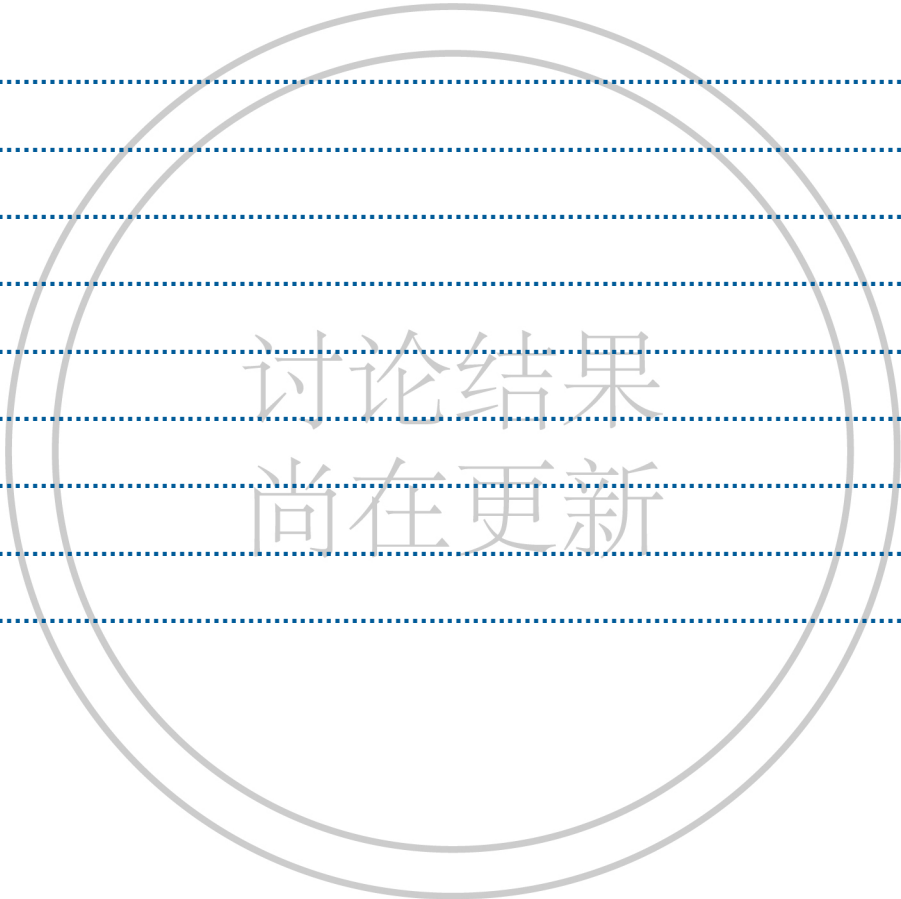
注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
 临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



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 2019 年 1 月 31 日。

讨论

概述	MS-2
文献检索标准和指南更新方法	MS-2
诊断	MS-2
检查	MS-3
初始治疗	MS-3
复发/难治性疾病或疾病进展	MS-4
治疗指南	MS-5
支持治疗	MS-6
参考文献	MS-7





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，偶见于血液。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/或肝肿大、全血细胞减少和外周淋巴结肿大（不常见）。² 此外，患者还可能出现感染反复发作，包括机会性感染。

文献检索标准和指南更新方法

在更新本版 NCCN Guidelines® for Hairy Cell Leukemia（NCCN 毛细胞白血病指南）之前，对 PubMed 数据库进行过电子搜索，获取前一版更新以来出版的有关毛细胞白血病的关键文献。之所以选择 PubMed 数据库，是因为它一直都是应用最广泛的医学文献资源，也是索引同行评审的生物医学文献。³

通过选择以英文发表的人体研究缩小检索结果范围。结果被限制为以下文章类型：临床试验，II 期；临床试验，III 期；临床试验，IV 期；指南；随机对照试验；荟萃分析；系统性回顾；以及验证研究。

PubMed 检索获得 31 条引文，并检查其潜在的相关性。来自在本指南更新期间被专家组选作审阅的核心 PubMed 文献，以及视作与本指南相关的其他来源文献数据，均已纳入本版本的“讨论”章节。对于缺乏高水平证据的内容，其推荐基于专家组对低水平证据和专家意见的审核。

《NCCN 指南》编写和更新的全部详情请浏览 www.NCCN.org。

诊断

诊断 HCL 必不可少的检测包括外周血涂片和骨髓活检（± 穿刺涂片）的形态学检测，以及通过免疫组化 (IHC) 或流式细胞术进行充分免疫表型测定。² 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 的特点是胞浆质膜存在明显突起，犹如毛

状。² 骨髓活检显示毛细胞浸润及网状纤维增生，骨穿时容易有“干抽”现象。一些 HCL 患者骨髓可能出现存在细胞过少现象，应避免误诊为再生障碍性贫血。²

大部分 HCL (80 - 90%) 典型表现为免疫球蛋白重链可变区 (*IGHV*) 体细胞超突变。^{4,5} 非突变 *IGHV* 在典型 HCL 中发生的几率比 HCL 变异型中低得多（17% 对 54%， $P < 0.001$ ）。⁵ 非突变 *IGHV* 可以作为常规治疗预后不佳的预后标志物，因为其与嘌呤核苷类似物单药治疗原发难治性以及疾病进展较快相关。⁶

大部分典型 HCL 患者均出现 *BRAF* V600E 突变，但其他 B 细胞白血病或淋巴瘤患者未出现。⁷⁻¹⁰ 所有的 HCL 变异型患者都不存在 *BRAF* V600E 突变，伴 *IGHV4-34* 重排的典型 HCL 患者也是如此。^{11,12} 因此，*BRAF* V600E 突变有可能会成为区分典型 HCL、HCL 变异型和其他 B 细胞白血病或淋巴瘤的可靠分子标志物。

除 *BRAF* V600E 突变外，靶向测序还鉴定了几种其他基因复发突变（如典型 HCL 中的 *CDKN1B*、HCL 变异型中的 *MAP2K1* 和 *CCND3*）。¹³ 据报告，HCL 变异型和伴 *IGHV4-34* 重排的典型 HCL 的 *MAP2K1* 突变发生率高。¹⁴ *MAPK1* 突变分析可能有助于在 *BRAF* 突变检查结果阴性情况下，区分 HCL 变异型和典型 HCL。

与典型 HCL 相比，HCL 变异型的发病过程倾向于更具侵袭性，并且标准 HCL 疗法通常对其无效。^{12,15} 在 WHO 分类中，典型 HCL 与 HCL 变异型不同，应被列为一种截然不同的临床类型。¹⁶ 因此，将典型 HCL 与 HCL 变异型区分开是非常必要的。免疫表型是区分典型 HCL 与 HCL 变异型的主要方法，而分子学分析的重要性正在迅速增强。

免疫表型的 IHC 或流式细胞术检测应包括 CD19、CD20、CD5、CD10、CD11c、CD22、CD25、CD103、CD123、细胞周期蛋白 D1 和 CD200。



典型 HCL 的典型免疫表型显示 CD5-、CD10-、CD11c+、CD20+（强阳性）、CD22+、CD25+、CD103+、CD123+、细胞周期蛋白 D1+、膜联蛋白 A1+ 和 CD200+（强阳性）。¹² 与此相反，HCL 变异型的特点为 CD25-、CD123-、膜联蛋白 A1- 和 *BRAF* V600E 突变检查结果阴性。¹² 针对 *BRAF* V600E 突变的 IHC 或分子研究有助于区分典型 HCL、HCL 变异型和其他 B 细胞淋巴瘤。^{12,17,18}

对于表达 *IGHV4-34* 重排的典型 HCL，含嘌呤类似物方案治疗对其效果不佳，且预后相对较差。¹⁹ 确定 *IGHV4-34* 重排行为的分子学分析，可能有助于区分典型 HCL 与伴 *IGHV4-34* 重排的 HCL。

检查

初始检查应当包括彻底体检，重点检查带有淋巴结的区域（虽然外周淋巴结肿大不常见），肝脾大小检查，以及体能状态评估。应进行骨髓活检，伴或不伴骨髓穿刺。实验室检测应包括 CBC 分类、血清乳酸脱氢酶 (LDH) 水平检测和血生化全项。尤其是在 HCL 治疗期间，考虑到治疗药物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。由于使用免疫疗法和化疗时病毒再激活的风险增加，建议进行乙型肝炎病毒 (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。

初始治疗

嘌呤类似物（喷司他丁²⁰⁻²⁶ 和克拉曲滨²⁵⁻³³）具有很强的单药疗效，可使初治 HCL 患者持久缓解。尚未对喷司他丁和克拉曲滨进行头对头对比研究，但其已经显示出相当的治疗活性。

在一项三期组间研究中，319 例初治患者随机接受喷司他丁或 α 干扰素，与 α 干扰素相比，喷司他丁的完全缓解 (CR) 率明显更高（76% 对 11%； $P < 0.0001$ ）且中位无复发生存期（RFS；未达到对 20 个月； < 0.0001 ）

也更长。中位随访时间为 57 个月。²¹ 中位随访 9 年，以喷司他丁治疗的初治患者估计 5 年和 10 年总体生存 (OS) 率分别为 89% 和 80%。²² 相应的 RFS 率分别为 86% 和 66%。尽管该研究的交叉设计使得分析复杂化，但两治疗组间生存结局无显著差异。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%)。在一项对 358 名初治患者的研究中，克拉曲滨治疗的 CR 率为 91%，而中位缓解持续时间为 52 个月，48 个月的 OS 率为 96%。²⁸ 延长随访确认了克拉曲滨治疗后缓解的持久性。²⁹ 7 年随访后，207 例可评估患者中 95% 达到 CR，5% 达到部分缓解 (PR)，所有缓解患者的中位缓解持续时间为 98 个月。克拉曲滨最常见的毒性是 3-4 级中性粒细胞减少（约 65 - 85% 患者出现）、发热性中性粒细胞减少 (40%)、3-4 级血小板减少 (20%) 以及感染 (10%)。

对克拉曲滨的不同给药途径（皮下对静脉）和给药时间（每周给药对每日给药）也进行了评估。克拉曲滨皮下和静脉给药的缓解率相似，但克拉曲滨皮下注射的病毒感染和粘膜炎发生率更低，而中性粒细胞减少发生率更高。³⁴⁻³⁸ 在一项前瞻研究中，减少克拉曲滨皮下注射剂量（总剂量为 0.5 mg/kg 给药 0.1mg/kg/d x 5 天）其疗效相似，但与标准剂量（总剂量为 0.7 mg/kg；给药 0.1mg/kg/d x 7 天）皮下注射克拉曲滨相比毒性更低。³⁷ 中位随访 36 个月的结果显示，减少剂量和标准剂量克拉曲滨治疗患者的 CR 率分别为 64% 和 73%，RFS 和 OS 率无差别。在一项回顾性分析中，对 49 例 HCL 患者（18 例接受克拉曲滨静脉注射，31 例接受克拉曲滨皮下注射）克拉曲滨皮下或静脉注射的有效性和安全性进行了对比，克拉曲滨静脉和皮下注射的 CR 率分别为 94% 和 97%。³⁸ 中位随访 33.5 个月的结果显示，皮下注射克拉曲滨，患者的无事件生存率达到 3 年的比例更高（分别为 60% 和 96%； $P = 0.104$ ），且 3 年 OS 率更高（虽不是非常明显）（分别为 81% 和 100%； $P = 0.277$ ）。中性粒细胞减少（3 或 4 级；67% 对 87%）、粘膜炎（1 或 2 级；67% 对 32%）和病毒感染（78% 对 34%）是这两个治疗组最常见的并发症。



每周输液克拉曲滨也显示出与每日输液类似的安全性和疗效。³⁹⁻⁴² 在一项随机试验中，对克拉曲滨每日和每周输注的疗效和安全性进行了评估（100 例患者随机接受克拉曲滨每日标准剂量 [0.14 mg/kg/天，共 5 天] 或每周一次剂量 [0.14 mg/kg/天，每周一次，共 5 周]），10 周后，接受每日剂量和每周剂量患者的总体缓解率 (ORR) 分别为 78% 和 68%。⁴² 10 周后，2 个治疗组的毒性特征无显著差异（3 级或 4 级中性粒细胞减少，90% 对 80%；急性感染，44% 对 40%；需红细胞支持，22% 对 30%）。

长期临床试验随访数据表明， α 干扰素治疗（诱导和维持治疗）可持久控制病情。⁴³⁻⁴⁵ 然而，随着嘌呤类似物的出现， α 干扰素作为 HCL 初始治疗的重要性变得非常有限。 α 干扰素可能会有助于复发或难治性病变的管理。

有证据显示利妥昔单抗联用嘌呤类似物对 HCL 的初期治疗有效，但是，还没有在该类患者中得到广泛验证。在一项对 59 名 HCL 初期患者进行的 II 期研究中，以克拉曲滨后继利妥昔单抗，取得了 100% 的 CR 率。⁴⁶ 中位随访 60 个月，5 年无失败生存 (FFS) 和 OS 率分别为 94.8% 和 96.8%。

复发/难治性疾病或疾病进展

喷司他丁和克拉曲滨对治疗 HCL 复发也有效果。^{22,24,25} 在一项 III 期随机研究（评估喷司他丁与 α 干扰素）的长期随访中，87 例初始干扰素治疗失败后允许交叉使用喷司他丁的患者 5 年和 10 年 OS 率分别为 93% 和 85%。相应的 RFS 率分别为 84% 和 69%。²² 对于在嘌呤类似物治疗后第一次持续缓解后复发的患者，使用相同嘌呤类似物进行治疗，可能会获得疾病控制的合理持续时间。^{29,32} 在将克拉曲滨用于初始治疗的评估研究长期随访中，初治缓解患者出现复发的比例是 37%，中位至复发时间为 42 个月。²⁹ 接受克拉曲滨再治疗的复发性疾病患者中，首次复发后 CR 率为 75%（中位缓解持续时间为 35 个月），后续复发后 CR 率为 60%（中位缓解持续时间为 20 个月）。

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，已经对复发/难治性 HCL 患者接受利妥昔单抗联合嘌呤类似物治疗进行了评估。^{46,47} 在一项对 14 名 HCL 复发患者进行的 II 期研究中，以克拉曲滨后继利妥昔单抗，取得了 100% 的 CR 率。⁴⁶ 中位随访 60 个月，5 年 FFS 和 OS 率为 100%。在一项回顾性研究中，嘌呤类似物单药治疗后出现复发的 18 例 HCL 经治患者（已接受治疗种类的中位数为 2）接受利妥昔单抗联合喷司他丁或克拉曲滨治疗，CR 率为 89%。⁴⁷ 中位随访时间 36 个月，所有患者中的 CR 保持不变。且预期 3 年复发率为 7%。

利妥昔单抗单药治疗对于嘌呤类似物初始治疗后复发 HCL 显示为中等疗效。⁴⁸⁻⁵¹ 在 10 例既往克拉曲滨或喷司他丁治疗中有进展患者中，利妥昔单抗单药治疗患者的 ORR 为 50%，而 CR 仅为 10%。⁴⁸ 一项对 24 名既往克拉曲滨治疗出现复发 HCL 患者的研究显示，经利妥昔单抗治疗后，ORR 仅为 25%，13% 的患者取得 CR。⁴⁹ 在一项较小规模的克拉曲滨治疗后复发或原发难治性 HCL 患者的研究中，15 例患者接受利妥昔单抗每 8 周一次给药治疗（而不是标准每 4 周给药一次），其 ORR 和 CR 率分别为 80% 和 53%。⁵⁰ 在另一项 II 期研究中，25 例既往接受较少治疗、克拉曲滨治疗后出现复发的 HCL 患者在利妥昔单抗治疗后 ORR 和 CR 率分别为 80% 和 32%。⁵¹

最近已证实酪氨酸激酶抑制剂例如威罗菲尼（BRAF V600E 激酶抑制剂）和依鲁替尼（布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂）对复发或难治性 HCL 患者有效。

在两项单独的 II 期多中心研究中，对嘌呤类似物难治性 HCL 患者或嘌呤类似物治疗后复发的患者接受威罗菲尼（960 mg 每日两次）单药治疗进行了评估。⁵² 意大利 II 期多中心试验 (n=28) 中，治疗 8 周后 ORR 为 96% (35% Cr)，达到 CR 的患者，其中位 RFS 较 PR 患者长（分别为 19 个月与 6 个月）。中位随访时间为 23 个月。美国 II 期多中心试验中（计划 36 例患者中的 26 例），中位治疗 12 周后 ORR 为 100% (42% CR)，1 年无进展生存率 (PFS) 和 OS 率分别为 73% 和 91%。最常见的导致威罗菲尼剂量减少



的不良事件为 1 或 2 级皮疹和关节痛或关节炎。对 36 例入组患者进行的长期随访证实了这些结果以及复发后联合使用威罗菲尼的疗效。⁵³ 中位随访 24 个月后，ORR 为 86%（CR 为 33%，PR 为 53%）。18 例疾病复发的患者中，13 例接受了威罗菲尼再治疗，PR 率达到 85% 伴完全血液学恢复。

在另一项 II 期试验中，31 例（25 例可评估）嘌呤类似物治疗后复发/难治性 HCL 患者接受威罗菲尼联合利妥昔单抗治疗，CR 率达到 100%，高于威罗菲尼单药治疗所观察到的 CR 率。中位治疗 14 个月后，PFS 率为 100%。⁵⁴ 此外，65% 的患者骨髓中检测不出微小残留病（MRD；通过等位基因特异性聚合酶链反应 [PCR] 测量）（敏感性 10⁴）。

在一项对 28 例复发 HCL 患者（17 例典型 HCL 患者）进行的 II 期试验中，依鲁替尼治疗的 ORR 为 46%。⁵⁵ 中位随访 22 个月，预期 24 月 PFS 率为 79%，但未能得到中位 PFS。疲劳（21%）、中性粒细胞减少（18%）、肺部感染（18%）、血小板减少（14%）、高血压（11%）和低血磷（11%）是最常见的 ≥3 级不良事件。5 名患者出现 1 或 2 级房颤，但未见 ≥3 级房颤或出血报告。对需要抗血小板或抗凝治疗的患者中，要评估依鲁替尼的效益和风险。

最近，moxetumomab pasudotox（靶向 CD 22 的重组免疫毒素）被批准用于治疗既往接受过至少 2 种治疗的复发或难治性 HCL。在一项单臂、开放标签的研究（N=80）中，复发或难治性 HCL 患者接受 moxetumomab pasudotox 治疗，ORR 达到 75%（41% CR，34% PR）。⁵⁶ 33 例 CR 患者中，27 例患者（85%）无法检测出 MRD（通过 IHC 测量）。最常见的不良事件为周围性水肿（39%）、恶心（35%）、疲劳（34%）和头痛（33%）。最常见的 3 级或 4 级不良事件为淋巴细胞计数减少（8%）、溶血尿毒综合征（5%）和毛细血管渗漏综合征（5%），通常经支持治疗和中断治疗后可控制。溶血尿毒综合征和毛细血管渗漏综合征的管理措施为密切监测生命体征和实验室值（包括血压、体重、血肌酐和外周血涂片中的裂细胞）和支持治疗（包括充分水化）。

治疗指南

当前的 NCCN 指南仅适用于典型 HCL 患者。目前，没有充足数据确定变异型 HCL 患者的最佳治疗方案。建议参与临床试验并转诊至擅长治疗此病的医疗中心。

初始治疗

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。初始治疗指征可能包括症状性疾病，例如过度疲劳、因肝肿大/脾肿大导致身体不适、不明原因的体重下降（前 6 个月内 >10%）、血细胞减少（血红蛋白 <11g/dL、血小板 < 100,000/mcL 和/或中性粒细胞绝对值 < 1000/mcL）、进行性淋巴细胞增多或淋巴结肿大。²

在治疗指征出现前，治疗无症状疾病的最佳的选择是进行密切观察（“观察等待”措施）。建议对有治疗指征的患者用嘌呤类似物（克拉曲滨或喷司他丁）进行一线治疗。两种药物都已证实具有很强的疗效，可以为初治 HCL 患者带来持久缓解。然而，还没有随机对照试验数据将一种嘌呤类似物与另一种的疗效进行对比。鉴于嘌呤类似物单药治疗的高缓解率，利妥昔单抗对 HCL 初治患者管理中所扮演的角色尚不明确，通常不建议用于初始治疗。

存在威胁生命的活动性或慢性感染的患者不应给予标准剂量嘌呤类似物治疗。在开始用标准剂量嘌呤类似物进行治疗之前，应先对活动性感染进行治疗。如果不能控制感染，在使用标准剂量嘌呤类似物进行治疗之前先考虑给予降低剂量的喷司他丁，以确保达到持久缓解。²

疗效评价和进一步治疗

确定为 CR 的指标包括：血细胞计数正常（未输血情况下血红蛋白 > 11 g/dL、中性粒细胞绝对值 > 1,500/mcL、血小板 > 100,000/mcL）、骨髓活检和外



周血标本形态学检查未发现 HCL 细胞、体检结果显示脾肿大消退，以及无疾病症状。² 有证据表明达到 CR 与缓解持续时间延长有关。^{25,33} 对治疗有反应患者的 MRD 状态临床相关性目前尚不确定。在一项评估对初治和复发 HCL 患者使用克拉曲滨后继利妥昔单抗的 II 期试验中，94% 的患者在治疗末期达到不可检出 MRD 状态。⁴⁶ 然而，随访期间出现 MRD 阳性并不一定会导致临床相关复发风险。

对于接受嘌呤类似物初始治疗后达到 CR 的患者，建议观察，直至出现需要进一步治疗的指征。嘌呤类似物初始治疗后未达到 CR 的患者，其可选治疗方案包括临床试验、嘌呤类似物 ± 利妥昔单抗、α 干扰素、利妥昔单抗单药治疗（若无法获得嘌呤类似物）。

疾病复发或疾病进展的二线治疗

复发 HCL 患者的治疗选择取决于初始治疗的缓解质量和持续时间。

嘌呤类似物初始治疗达到 CR 后 ≥2 年出现疾病复发的患者，接受相同嘌呤类似物或替代嘌呤类似物 ± 利妥昔单抗进行再治疗可能获益。对于无法接受嘌呤类似物的患者，治疗选择包括利妥昔单抗单药治疗。

对于初始治疗达到 CR 后 2 年内出现疾病复发的患者以及在二线治疗后出现疾病进展的患者，建议参加临床试验（如果有）。

对于初始治疗达到 CR 后 2 年内出现疾病复发的患者，其可选治疗方案包括嘌呤类似物 ± 利妥昔单抗、α 干扰素、利妥昔单抗单药治疗（若无法获得嘌呤类似物）或威罗菲尼治疗。

依鲁替尼、威罗菲尼（± 利妥昔单抗）、或 moxetumomab pasudotox 是二线治疗后出现疾病进展的适当选择。

支持治疗

感染

HCL 患者由于接受嘌呤类似物治疗，容易出现感染性并发症。⁵⁷ 建议用阿昔洛韦或等效药物预防疱疹病毒感染预防治疗，用磺胺甲基异噁唑-甲氧苄氨嘧啶或等效药物进行卡氏肺囊虫肺炎 (PJP) 的预防治疗。⁵⁸ 建议对所有需要治疗的患者至少进行 3 个月预防性抗感染治疗，直至 CD4+ T 细胞计数 ≥ 200 cells/mm³。

有证据表明粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 的使用会缩短克拉曲滨治疗后严重中性粒细胞减少的持续时间；然而，对感染相关性结果并无临床显著影响。⁵⁹ 化疗后引发严重中性粒细胞减少发热的患者可以考虑使用 G-CSF。出现中性粒细胞减少的患者应考虑采用广谱抗微生物药物。

乙型肝炎病毒再激活

接受化疗和免疫表型疗法的患者出现 HBV 再激活所引发的暴发型肝炎、肝功能衰竭和死亡。⁶⁰ 建议对接受利妥昔单抗和嘌呤类似物治疗的高危患者进行乙肝预防和监测。建议对所有接受免疫疗法和/或化疗的患者进行乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg)、乙型肝炎病毒核心抗体 (HBcAb) 检测和乙型肝炎病毒抗原（有风险因素或既往有乙型肝炎病史的患者）治疗。对于 HBsAg 和/或 HBcAb 检查阳性的患者，应对 HBV DNA 进行基线定量 PCR 测定以确定病毒载量，并建议咨询消化科医师。然而，基线 PCR 阴性并不能排除病毒再激活的可能性。建议治疗期间每月 1 次对乙肝病毒载量进行 PCR 检测，治疗结束后每 3 个月 1 次。恩替卡韦在预防与基于利妥昔单抗的化学免疫疗法相关的 HBV 再激活方面比拉米夫定更有效。⁶¹ 由于产生耐药性的风险，应避免拉米夫定预防性治疗。建议对 HBsAg 阳性的患者采用预防性抗病毒治疗。HBcAb 阳性的患者首选预防性抗病毒治疗。然而，若同时存在高水平乙肝表面抗体，可对患者进行乙肝病毒载量连续监测。



参考文献

1. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin* 2016;66:443-459. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27618563>.
2. Grever MR, Abdel-Wahab O, Andritsos LA, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. *Blood* 2017;129:553-560. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27903528>.
3. U.S. National Library of Medicine Key MEDLINE® Indicators Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html.
4. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16681637>.
5. Arons E, Roth L, Sapolsky J, et al. Evidence of canonical somatic hypermutation in hairy cell leukemia. *Blood* 2011;117:4844-4851. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21368287>.
6. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19667403>.
7. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21910720>.
8. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 2011;364:2305-2315. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21663470>.
9. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22531170>.
10. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22072557>.
11. Xi L, Arons E, Navarro W, et al. Both variant and IGHV4-34-expressing hairy cell leukemia lack the BRAF V600E mutation. *Blood* 2012;119:3330-3332. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22210875>.
12. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23347903>.
13. Durham BH, Getta B, Dietrich S, et al. Genomic analysis of hairy cell leukemia identifies novel recurrent genetic alterations. *Blood* 2017;130:1644-1648. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28801450>.
14. Waterfall JJ, Arons E, Walker RL, et al. High prevalence of MAP2K1 mutations in variant and IGHV4-34-expressing hairy-cell leukemias. *Nat Genet* 2014;46:8-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24241536>.
15. Robak T. Hairy-cell leukemia variant: recent view on diagnosis, biology and treatment. *Cancer Treat Rev* 2011;37:3-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20558005>.
16. Swerdlow SH, Harris NL, Jaffe ES, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: IARC; 2017.



17. Wang XJ, Kim A, Li S. Immunohistochemical analysis using a BRAF V600E mutation specific antibody is highly sensitive and specific for the diagnosis of hairy cell leukemia. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7:4323-4328. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25120816>.

18. Turakhia S, Lanigan C, Hamadeh F, et al. Immunohistochemistry for BRAF V600E in the Differential Diagnosis of Hairy Cell Leukemia vs Other Splenic B-Cell Lymphomas. *Am J Clin Pathol* 2015;144:87-93. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26071465>.

19. Arons E, Suntum T, Stetler-Stevenson M, Kreitman RJ. VH4-34+ hairy cell leukemia, a new variant with poor prognosis despite standard therapy. *Blood* 2009;114:4687-4695. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19745070>.

20. Kraut EH, Grever MR, Bouroncle BA. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with 2'-deoxycoformycin. *Blood* 1994;84:4061-4063. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7994024>.

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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7707126>.

22. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11049974>.

23. Johnston JB, Eisenhauer E, Wainman N, et al. Long-term outcome following treatment of hairy cell leukemia with pentostatin (Nipent): a National Cancer Institute of Canada study. *Semin Oncol* 2000;27:32-36. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10877049>.

24. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12529659>.

25. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19344416>.

26. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21599603>.

27. Cheson BD, Sorensen JM, Vena DA, et al. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine via the Group C protocol mechanism of the National Cancer Institute: a report of 979 patients. *J Clin Oncol* 1998;16:3007-3015. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9738569>.

28. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9731048>.

29. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12610190>.

30. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15229616>.

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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15020269>.



32. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15761021>.

33. Rosenberg JD, Burian C, Waalen J, Saven A. Clinical characteristics and long-term outcome of young hairy cell leukemia patients treated with cladribine: a single-institution series. *Blood* 2014;123:177-183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24192579>.

34. Juliusson G, Heldal D, Hippe E, et al. Subcutaneous injections of 2-chlorodeoxyadenosine for symptomatic hairy cell leukemia. *J Clin Oncol* 1995;13:989-995. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7707128>.

35. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12377655>.

36. Zenhausern R, Von Rohr A, Rufibach K, et al. Low dose 2-chlorodeoxyadenosine given as a single subcutaneous injection in patients with hairy cell leukemia: a multicentre trial SAKK 32/95. *Leuk Lymphoma* 2009;50:133-136. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19152171>.

37. Forconi F, Cencini E, Zaja F, et al. Analysis of toxicity and efficacy of subcutaneous cladribine at reduced or standard doses (five versus seven consecutive days) in patients with hairy cell leukemia (HCL) in the ICGHCL2004 Protocol by the Italian Cooperative Group on HCL [abstract]. *Blood* 2010;116:Abstract 701. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/116/21/701.abstract>.

38. Khorshid O, Namour AE, El-Gammal MM, et al. Efficacy and safety of cladribine: Subcutaneous versus intravenous administration in hairy cell leukemia patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2015;7:e2015058. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26543527>.

39. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1358262>.

40. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10091389>.

41. Robak T, Jamrozak 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17209059>.

42. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19672771>.

43. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7826905>.

44. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10680705>.

45. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19077050>.



46. Chihara D, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Long-term durable remission by cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukaemia: update of a phase II trial. *Br J Haematol* 2016;174:760-766. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27301277>.
47. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21504288>.
48. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11602410>.
49. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12663446>.
50. Thomas DA, O'Brien S, Bueso-Ramos C, et al. Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Blood* 2003;102:3906-3911. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12816862>.
51. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18603561>.
52. Tiacci E, Park JH, De Carolis L, et al. Targeting Mutant BRAF in Relapsed or Refractory Hairy-Cell Leukemia. *N Engl J Med* 2015;0:null. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26352686>.
53. Park JH, Lee J-O, Stone RM, et al. Acquired resistance to BRAF inhibition in HCL is rare and retreatment with vemurafenib at relapse can induce high response rates: final results of a phase II trial of vemurafenib in relapsed HCL [abstract]. *Blood* 2018;132:Abstract 392. Available at: http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl_1/392.abstract.
54. Tiacci E, De Carolis L, Zaja F, et al. The chemotherapy-free combination of vemurafenib and rituximab produces deep and durable responses in relapsed or refractory hairy cell leukemia (HCL) patients [abstract]. *Blood* 2017;130:Abstract 409. Available at: http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/409.abstract.
55. 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. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/1215.abstract>.
56. Kreitman RJ, Dearden C, Zinzani PL, et al. Moxetumomab pasudotox in relapsed/refractory hairy cell leukemia. *Leukemia* 2018;32:1768-1777. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30030507>.
57. Tadmor T. Purine analog toxicity in patients with hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 2011;52 Suppl 2:38-42. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21463124>.
58. Cooley L, Dendle C, Wolf J, et al. Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological and solid malignancies, 2014. *Intern Med J* 2014;44:1350-1363. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25482745>.
59. Saven A, Burian C, Adusumalli J, Koziol JA. Filgrastim for cladribine-induced neutropenic fever in patients with hairy cell leukemia. *Blood* 1999;93:2471-2477. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10194424>.
60. Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, et al. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg? *Hepatology* 2015;61:703-711. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25412906>.



61. Huang H, Li X, Zhu J, et al. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: a randomized clinical trial. JAMA 2014;312:2521-2530. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25514302>.

讨论结果
尚在更新