

Tüylü Hücreli Lösemili Hastaların Klinik Özellikleri ve Tedavi Sonuçları: Tek Merkez Deneyimi

Clinical Characteristics and Outcome in Patients with Hairy Cell Leukemia: a Single Center Experience

Engin KELKİTLİ¹, Özgür MELETLİ¹, Mehmet TURGUT¹

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

ÖZET

Amaç: Tüylü hücreli lösemi (THL) nadir görülen, pansitopeni ve splenomegali ile karakterize klonal, kronik B hücreli lenfoproliferatif bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı retrospektif olarak THL'li hastaların klinik özelliklerini ve tedavi sonuçlarını değerlendirmektir.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışmada kliniğimizde Mart 2011-Eylül 2017 tarihleri arasında THL tanısı ile tedavi edilen 25 hastayı retrospektif olarak değerlendirdik.

Bulgular: Hastaların 5 (%20)'i kadın, 20 (%80)'si erkekti. Ortanca yaş 67 (38-84) idi. Hastaların %80'inde splenomegali mevcuttu. Pansitopeni ile başvuran hasta sayısı %68 idi. Tedavi öncesi ortalama beyaz küre $3140 \pm 7347 \text{ mm}^3$, hemoglobin $10.9 \pm 2.5 \text{ g/dL}$, trombosit $84.000 \pm 75.425 \text{ mm}^3$, monosit $40 \pm 192 \text{ mm}^3$ idi. Hastaların %90'ında monositopeni mevcuttu. Tartarat-rezistan asit fosfataz (TRAP) pozitifliği %60 görülürken, BRAF V600E %20 pozitif, %20 negatif idi. Ancak hastaların %60'unda BRAFV600E çalışılmadı. Tüm hastalarımız tedavide kladribin 0.1 mg/kg/gün 7 gün intravenöz almışlardı. Hastaların tamamı bir kür kladribin tedavisi ile tam remisyon elde etmişti. Hastaların 5 (%20)'inde relaps görülmüştü. Relaps görülene kadar geçen ortalama süre 33 (min: 0, maks: 69) aydı. Relaps gözlenen hastalar tekrar 0.1 mg/kg 7 gün kladribin tedavisi ve Sağlık Bakanlığ'ından endikasyon dışı onayı alınarak rituksimab $375 \text{ mg/m}^2/\text{hafta}$ 4 hafta boyunca tedavi edildi. Üç hasta sepsis nedeni ile eks oldu. Ortalama takip süresi 56 (min: 1, maks: 71) ay idi.

Sonuç: Splenomegali ve sitopeniler ile başvuran hastalarda THL mutlaka akılda tutulmalıdır. Monositopeninin THL için spesifik bir laboratuvar bulgusu olduğu bilinmelidir. Çalışmamızda da gösterildiği gibi bir kür kladribin tedavisi ile oldukça yüz güldürücü yanıtlar elde edilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Tüylü hücreli lösemi; Kladribin; Retrospektif analiz

ABSTRACT

Objective: Hairy cell leukemia (HCL) is a rare, chronic B-cell lymphoproliferative disorder characterized by pancytopenia and splenomegaly. The aim of this study was to evaluate retrospectively the clinical characteristics and treatment outcomes of HCL patients.

Patients and Methods: This study was a retrospective review of 25 patients with HCL at our department from March 2011 to September 2017.

Results: Five (20%) of the patients were female and 20 (80%) were male. The median age was 67 (38-84) years. Splenomegaly was present in 80% of the patients. The number of patients who applied with pancytopenia was 68%. Before treatment, the mean white blood cell count was $3140 \pm 7347 \text{ mm}^3$, hemoglobin $10.9 \pm 2.5 \text{ g/dL}$, platelet $84.000 \pm 75.425 \text{ mm}^3$, monosit $40 \pm 192 \text{ mm}^3$. Monocytopenia was present in 90% of the patients. While TRAP was positive in 60% of patients; BRAF V600E was positive in 20%, negative in 20%, and was unknown in 60% of

Yazışma Adresi

Prof. Dr. Mehmet TURGUT

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji Bilim Dalı, Samsun-Türkiye

Geliş: 13.10.2017 - Kabul: 26.10.2017

E-posta: ekelkitli@gmail.com

patients. All patients were treated with intravenous cladribine 0.1 mg/kg/day for 7 days. All patients achieved complete remission after one course of cladribine therapy. The average time to relapse was 33 (min: 1, max: 69) months with a rate of 20 % (5/25). Relapsed patients were treated with cladribine 0.1 mg/kg/day for 7 days plus rituximab 375 mg/m²/week for 4 weeks. Three patients died due to sepsis. The mean follow up period was 56 (min: 1, max: 71) months.

Conclusion: HCL should be considered in patients presenting with splenomegaly and cytopenias. Monocytopenia should be known to be a specific laboratory finding for HCL. Our study showed that one course of cladribine therapy have fairly satisfactory responses in HCL.

Keywords: Hairy cell leukemia; Cladribine; Retrospective analysis

GİRİŞ

Bouroncle ve arkadaşları tarafından 1958 yılında tanımlanan tüylü hücreli lösemi (THL), kemik iliği ve periferik kanda bulunan çevresel sitoplazmik uzantılı tipik hücrelerin varlığı ile karakterize, splenomegali ve sitopenilerin eşlik edebildiği bir B hücreli lenfoproliferatif hastalıktır. Erkeklerde kadınlardan yaklaşık dört kat daha fazla görülür. Ortalama görülme yaşı 50'dir. THL hücrelerinin, çekirdekleri santral veya eksantrik yerleşimli ve genellikle yuvarlaktır. Kromatin yapısı ağış olup, sitoplazma soluk mavi-gri renktedir. Sitoplazmadan çevreye doğru düzensiz, ince, saç benzeri uzantılar görülür. Tartarat-rezistan asit fosfataz (TRAP) aktivitesi pozitifdir (1). Tiacci ve arkadaşlarının bildirdiği BRAF V600E mutasyonu THL'li olguların %85'inde görülmektedir (2). Hastalar kliniğe pansitopeni, dalak büyüklüğü, yorgunluk ve enfeksiyon bulguları ile başvurabilirken yaklaşık dördte bir hasta asemptomatikdir. Monositopeni klasik THL için spesifik bir bulgudur. Akımitemetri ile THL'de; CD20 (parlak), CD22 (parlak), CD11c (parlak), CD25, CD103 ve CD123 ekspresyonu görülür. Ayrıca CD 200 pozitifliği görülürken CD27 negatiftir. THL'nin bir diğer daha nadir görülen variant (THL-v) formunda ise CD20, CD22, CD11c (parlak), CD103 için pozitif, CD25 ve CD123 için negatiftir. Monositopeni gözlenmez. Kemik iliği biyopsisi retiküler fibrozisten dolayı (dry tap) alınamayabilir. THL de TRAP pozitifliği %95 BRAF V600E mutasyonu %85 oranında görülür. THL-v formunda TRAP pozitifliği 1/3 hastada pozitif olabilirken BRAF V600E mutasyonu gözlenmez (3).

THL'li bütün hastalarda tedavi gerekemeyebilir. Asemptomatik hastalar tedavi edilmeden takip edilir. Konstitüsyonel semptomların varlığı, masif splenomegali ve buna bağlı semptomların olması veya semptomlar olmadan Hb < 10 g/dL, trombosit < 100 x 10⁹/L ve nötrofil < 1.0 x 10⁹/L olması tedaviye başlamayı gerektirir (1). Bir sentetik pürin nükleozidi olan kladribin, intrasüler fosforilasyon ile lenfotoksisite oluşturur. THL de oldukça etkindir. THL tedavisinde kullanılabilen aynı gruptan diğer bir ilaç da pentostatindir. Kladribinin en çok tercih edilen verilme şekli 0.1 mg/kg dozunda, 7 gün sürekli intravenöz infüzyon şeklindedir. Yanıtın yeterli olmaması durumu yeniden pürin analogunun tek başına veya rituksimabla beraber verilmesini gündeme getirir. Eski tedavi yöntemlerinden interferon tedavisi ve splenektomi uygun

hastalarda kullanılabilir. Anti CD22 antikor, AntiCD25 antikor, BRAF inhibisyonu gelecek için umut vadeden ilaçlar olarak araştırılmaktadır (4-6).

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmada 01.03.2011 ile 01.09.2017 tarihleri arasında kliniğimizde tanı konulup, takip ve tedavi edilen 25 THL'li hasta retrospektif olarak değerlendirildi. THL tanısı morfolojik, periferik kan, kemik iliği biyopsisi, akımitemetrik bulgularla konuldu. Tüm hastalara kladribin 0.1 mg/kg/gün dozunda 7 gün süreyle intravenöz sürekli infüzyonla uygulandı. Tedavinin dördüncü ayından itibaren olgular yeniden değerlendirildi. Değerlendirilen olgularda fizik muayenesi normal, kemik iliği biyopsisi normal, periferik kan bulguları normale dönen ve hepatosplenomegalinin gözlenmediği hastalar tam remisyonda kabul edildi. Periferik kan remisyon kriterleri olarak hemogramda; hemoglobin > 11 g/dL, nötrofil > 1500 mm³ ve trombosit sayısının 100.000 mm³ değerinin üzerinde olması esas alındı. Relaps, morfolojik relaps (periferik kan veya kemik iliği) ve hematolojik relaps olarak değerlendirildi. Hematolojik relaps gözlenen hastalar tedavi edildi. Hastalısız sağkalım, tam yanıtın relapsa kadar, toplam sağkalım hastalığın tanısından herhangi bir nedenle ölüm ya da son takip tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı.

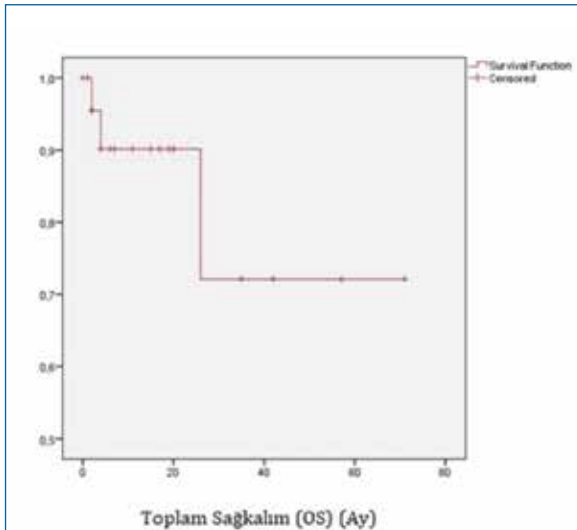
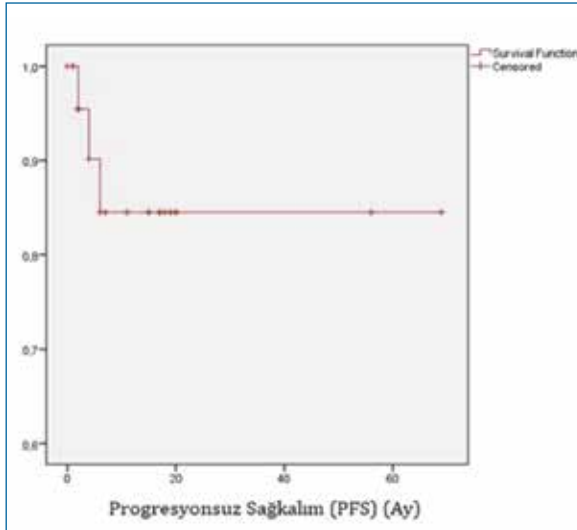
İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi için SPSS v.20.0 istatistik paket programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma olarak verildi. Sağkalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi p< 0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların 5 (%20)'i kadın, 20 (%80)'si erkekti. Ortanca yaş 67 (38-84) idi. Hastaların %80 (n= 20)'inde splenomegali mevcuttu. Pansitopeni ile başvuran hasta sayısı %68 (n= 17) idi. Tedavi öncesi ortalama beyaz küre 3140 ± 7347 mm³, hemoglobin 10.9 ± 2.5 g/dL, trombosit 84.000 ± 75.425 mm³, monosit 40 ± 192 mm³ idi. Hastala-

rın %90'ında monositopeni mevcuttu. TRAP pozitifliği %60 (n= 15) görülürken, BRAF V600E %20 (n= 5) pozitif, %20 (n= 5) negatif idi. Ancak hastaların %60'ında BRAFV600E çalışılmadı. Tüm hastalarımız tedavide kladribin 0.1 mg/kg/gün 7 gün intravenöz almışlardı. Hastaların tamamı bir kür kladribin tedavisi ile tam remisyon elde etmişti. Hastaların 5 (%20)'inde relaps görülmüştü. Relaps görülene kadar geçen ortalama süre 33 (min: 0, maks: 69) aydı. Relaps gözlenen hastalar tekrar 0.1 mg/kg 7 gün kladribin tedavisi ve Sağlık Bakanlığında endikasyon dışı onayı alınarak rituksimab 375 mg/m² haftada bir 4 hafta ile tedavi edildi. Üç hasta sepsis nedeni ile eks oldu. Ortalama takip süresi 56 (min: 1, maks: 71) ay idi. Tablo 1'de bulgular özetlenmiştir. Hastaların beş yıllık toplam sağkalım (OS) oranı ve progresyonsuz sağkalım (PFS) oranı %100 idi (Şekil 1).



Şekil 1. Tüylü hücreli lösemili hastaların toplam sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) grafiği.

Tablo 1. Tüylü hücreli lösemi hastaların özellikleri

Özellik	Değer
Yaş	67 (38-84)
Cinsiyet	
Kadın	5
Erkek	20
Dalak boyutu (cm)	131 (130-270)
TRAP (n)	
Pozitif	15
Negatif	5
BRAF V600E mutasyonu (n)	
Pozitif	5
Negatif	5
Çalışılmadı	15
Relaps (n)	5
Eksitus (n)	3
Ortalama takip süresi (ay)	56 (1-71)

TRAP: Tartarat-rezistan asit fosfataz.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Lösemik retiküloendotelyozis olarak da bilinen THL, ilk olarak 1958 yılında Bouroncle ve arkadaşları tarafından tariflenmiş, nadir rastlanan, splenomegali ve pansitopeni ile karakterize, saçsı stoplazmik uzantıları olan anormal mononükleer hücrelerin kan, kemik iliği ve özellikle dalakta varlığı ile karakterize, klonal, B hücreli, kronik lenfoproliferatif bir hastalıktır. THL, tüm lösemilerin %2'sini oluşturur (7).

THL'li hastaların çoğu, halsizlik, yorgunluk, ve splenomegali ve pansitopeni ile ilgili gibi semptomlarla başvururlar. Splenomegali, THL'nin klasik bir özelliğidir. Vaka serileri, olguların yüzde 80-90'ında palpe edilebilen splenomegali bildirmiştir. Bizim olgularımızın da %80'inde splenomegali mevcuttu. Daha erken teşhis konulan durumlarda splenomegali insidansı ve şiddeti azalabilir (8).

THL'li hastaların %60-80'inde pansitopeni mevcutken, hematokrit %20 ila 35, beyaz küre genellikle 4000/μL'nin altında ve trombosit sayısı 20.000 ila 100.000/μL aralığındadır. Monositopeni ve nötropeni sık görülür (9). Bizim olgularımızda da literatürle uyumlu olarak pansitopeni görülme oranı %68 idi. Monositopeni bizim olgularımızda %90 oranında mevcuttu. Tanı esnasında olguların yaklaşık %80'inde pansitopeni gözlenmesine rağmen nadiren lökositozla karşılaşılabilir. Olgularımızın %12'si lökositoz ile başvurmuştu.

THL tanısı genellikle kemik iliği aspirasyon-biyopsisi ve akımsitometrik immünofenotipleme ile birlikte yapılır. THL hücreleri CD103, CD11c ve CD25 ile birlikte pan-B hücre antijenlerinin (örn. CD19, CD20, CD22) ekspresyonunu gösterir. Annexin A1'in B hücrelerinde ekspresyonu spesifik değildir ancak THL tanısı için hassas değildir. Hemen hemen tüm THL

olguları, RAF-MEK-ERK sinyal yolağının yapısal aktivasyonu-na ve hücre sağkalımında artışa yol açan serin/treonin kinaz BRAF'da (RAF izoformunda) klonal bir somatik V600E aktive edici mutasyon sergilemektedir (2,3,10). Bizim çalışmamızda hastalarımızın 5'inde BRAF mutasyonu pozitif bulundu. Ancak hastaların 15'inde bu mutasyon çalışılmadı.

Ayırıcı tanıda THL-v, splenik marjinal zon lenfoma, splenik diffüz kırmızı pulpa küçük B hücreli lenfoma ve diğer yaş seyrirli lenfoproliferatif hastalıklar düşünülmelidir. THL-v daha önce THL'nin bir alt tipi olduğu düşünülen nadir bir kronik B hücreli lenfoid neoplazmdir. Ancak şimdi biyolojik olarak THL'den farklı bir durum olarak düşünülmektedir (19). THL-v, tüylü hücreler ve prolenfositler arasında morfolojik özellikler sergilemektedir. THL'den farklı olarak, THL-v tipik olarak belirgin çekirdek ve daha az kemik iliği infiltrasyonu yapar. Bu durum sıklıkla aşırı lökositoz ile ilişkilidir; genellikle THL'de görülen nötropeni, monositopeni, anemi ve trombositopeni görülmez (3). BRAF mutasyonu negatiftir. Bizim 25 hastalık serimizde lökositoz ile başvuran üç hasta bulunmasına rağmen THL-v tanısı konan hiçbir hasta olmadı.

THL birçok hasta asemptomatiktir ve tanı konulduktan sonra bekle gör yaklaşımı ile tedavi ertelenebilir. Erken tedavinin avantajı gösterilememiştir (1). Tedavi periferik kan sayımlarında mutlak nötrofil sayısı < 1000/ μ L, hemoglobin konsantrasyonu < 11.0 g/dL olan semptomatik anemi veya < 100.000/ μ L trombosit sayısı, semptomatik splenomegali, ateş, gece terlemesi, yorgunluk, kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomların varlığında endikedir (8).

Splenektomi, interferon ve sitotoksik kemoterapi de dahil olmak üzere semptomatik THL de çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur (11). Tedavi endikasyonu varsa, günümüzde pürin analoglarından kladribine ve pentostatin, splenektomi ve interferona kıyasla ilk tercih ajanları olarak kabul edilmektedir. Uygulama kolaylığı nedeniyle, tek bir kladribin tedavisi tercih edilebilir. Pürin analogları pentostatin (2'-deoksikoformisin, 2'-DCF) ve kladribin (2-klorodeoksiadenosin, 2-CdA) lenfositleri hedef alır; istirahat halindeki ve bölünen hücreler için sitotoksiktir. Her iki ilaç THL'li hastaların çoğunluğunda uzun süreli tam remisyona (TR) neden olur. Hem tedavi edilmemiş hem de daha önce tedavi edilen hastalarda bu iki ajanla eşit oranda uzun süreli TR'ler elde edilmiştir (8, 12,13). Diğer bir pürin analogu olan fludarabin ile tedavi edilen THL ye sahip geniş bir hasta serisi bulunmamaktadır. Ayrıca pürin analoglarının rituksimab gibi monoklonal antikorlarla güvenli bir şekilde kombine edilebileceği ve yüksek yanıt oranları elde edilebileceği ileri sürülmektedir (14).

Kladribin ilk olarak 1990 yılında Piro ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır. Bu çalışmada 12 olgunun 11'inde tam remisyona, bir olguda da kısmi remisyona elde edilmiştir (15). Kladribin 0.1 mg/kg 7 gün süre ile tedavi edilen 209 THL 'li

olgunun uzun süren takibinin bildirildiği bir çalışma gösterdi ki hastaların 7 yıllık izlem sonrası 196 (% 95)'sında tam yanıt (TR) ve 11 (% 5)'inde kısmi yanıt elde edildi (genel yanıt oran, %100). Yetmiş altı hasta (%37) nüks görüldü. İlk nüks etme için ortalama süre 42 aydı. 108 ayda genel sağkalım oranı %97 olarak tespit edildi. Kırk yedi hastada sekonder malignite gelişti. Beklenen ikinci malignitenin oranı 2.03 (%95 güven aralığı, 1.49-2.71) idi. Bu sonuçlar THL'li hastalara uygulanan bir kür kladribin tedavisinin, yüksek yanıt oranlarına neden olduğu önceki çalışmaları teyit etmektedir. Hastaların çoğu uzun süren TR sahiptir ve relaps geçiren hastalar kladribin ile başarıyla tedavi edilebilir (13). Bizim çalışmamızda hastalarımızın tamamında bir kür kladribin tedavisi ile TR elde edildi. Hastaların 5 (%20) 'inde relaps görüldü. Relaps görülene kadar geçen ortalama süre 33 (min: 0, maks: 69) aydı. Relaps gözlenen hastalar tekrar 0.1 mg/kg 7 gün kladribin tedavisi + Sağlık Bakanlığından endikasyon dışı onayı alınarak rituksimab 375 mg/m² haftada bir 4 hafta ile tedavi edildi. Üç hasta sepsis nedeni ile eks oldu. Ortalama takip süresi 56 (min: 1, maks: 71) ay idi. Hastaların beş yıllık toplam sağkalım (OS) oranı ve progresyonsuz sağkalım (PFS) oranı %100 idi.

Diğer bir pürin analogu olan 2-Deoxycoformycin (pentostatin) ile de benzer sonuçlar bildirilmiştir (7). Bu iki ajan arasında çapraz rezistans yoktur. İki ajanı karşılaştıran bir randomize çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda ilaca ulaşılabilmekle sorunu nedeniyle tüm hastalarımız kladribin ile tedavi edildi.

Yedi günlük sürekli infüzyona alternatif olarak subkütan yolla veya 5 gün 2 saatlik infüzyonlar şeklindeki farklı doz ve uygulamalarda da önceki sonuçlara benzer remisyona oranlarının elde edildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (16-18). Çalışmamızda klinik tecrübemizin 1 kür 0.1mg/kg/7gün süreli tedavi ile olmasından dolayı diğer alternatif tedavi yöntemleri ile tedavi edilen hasta yoktu.

2-CdA ile tedavi edilen olgularda ikincil malignitelerin arttığına dair veriler mevcut olup hastalarımızın takibi süresince hiçbir hastada ikincil maligniteye rastlanmadı (8).

Sonuç olarak splenomegali ve sitopeniler ile başvuran hastalarda THL mutlaka akılda tutulmalıdır. Monositopeninin THL için spesifik bir laboratuvar bulgusu olduğu bilinmelidir. Periferik kan ve kemik iliği aspirasyon morfoloji ve akimsitometri kullanılarak tanı konulmalı ve mümkünse BRAFV600E mutasyonu her hastada çalışılmalıdır. Çalışmamızda da gösterildiği gibi 1 kür kladribin tedavisi ile oldukça yüksek yanıt oranları elde edilmektedir. Geçmişte yapılan splenektomi ve interferon tedavileri geri planda kalmıştır. AntiCD22 antikor, antiCD25 antikor ve BRAF inhibitörleri ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir (4,19,20).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taraması: EK, MT; Verilerinin toplanması: ÖM; Makalenin yazımı: EK, MT

KAYNAKLAR

1. Grever MR. How I treat hairy cell leukemia. *Blood* 2010;115:21-8.
2. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, Holmes A, Kern W, Martelli MP, et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 2011;364:2305-15.
3. Shao H, Calvo KR, Gronborg M, Tembhare PR, Kreitman RJ, Stetler-Stevenson M, et al. Distinguishing hairy cell leukemia variant from hairy cell leukemia: development and validation of diagnostic criteria. *Leuk Res* 2013;37:401-9.
4. Kreitman RJ, Stetler-Stevenson M, Margulies I, Noel P, Fitzgerald DJ, Wilson WH, et al. Phase II trial of recombinant immunotoxin RFB4(dsFv)-PE38 (BL22) in patients with hairy cell leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27:2983-90.
5. Kreitman RJ, Wilson WH, White JD, Stetler-Stevenson M, Jaffe ES, Giardina S, et al. Phase I trial of recombinant immunotoxin anti-Tac(Fv)-PE38 (LMB-2) in patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2000;18:1622-36.
6. Dietrich S, Glimm H, Andrusis M, von Kalle C, Ho AD, Zenz T. BRAF inhibition in refractory hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 2012;366:2038-40.
7. Thompson PA, Ravandi F. How I manage patients with hairy cell leukaemia. *Br J Haematol* 2017;177:543-56.
8. Grever MR, Abdel-Wahab O, Andritsos LA, Banerji V, Barrientos J, Blachly JS, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. *Blood* 2017;129:553-60.
9. Golomb HM, Catovsky D, Golde DW. Hairy cell leukemia: a clinical review based on 71 cases. *Ann Intern Med* 1978;89:677-83.
10. Sandes AF, de Lourdes Chauffaille M, Oliveira CR, Maekawa Y, Tamashiro N, Takao TT, et al. CD200 has an important role in the differential diagnosis of mature B-cell neoplasms by multiparameter flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom* 2014;86:98-105.
11. Mey U, Strehl J, Gorschluter M, Ziske C, Glasmacher A, Pralle H, et al. Advances in the treatment of hairy-cell leukaemia. *Lancet Oncol* 2003;4:86-94.
12. Else M, Dearden CE, Matutes E, Garcia-Talavera J, Rohatiner AZ, Johnson SA, 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;145:733-40.
13. 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;21:891-6.
14. Ravandi F, O'Brien S, Jorgensen J, Pierce S, Faderl S, Ferrajoli A, et al. Phase 2 study of cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukemia. *Blood* 2011;118:3818-23.
15. 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;322:1117-21.
16. Liliemark J, Albertioni F, Hassan M, Juliusson G. On the bioavailability of oral and subcutaneous 2-chloro-2'-deoxyadenosine in humans: alternative routes of administration. *J Clin Oncol* 1992;10:1514-8.
17. Liliemark J, Albertioni F, Juliusson G, Eksborg S. A limited sampling strategy for estimation of the cladribine plasma area under the concentration versus time curve after intermittent i.v. infusion, s.c. injection, and oral administration. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996;38:536-40.
18. Saven A, Cheung WK, Smith I, Moyer M, Johannsen T, Rose E, et al. Pharmacokinetic study of oral and bolus intravenous 2-chlorodeoxyadenosine in patients with malignancy. *J Clin Oncol* 1996;14:978-83.
19. Tiacci E, Park JH, De Carolis L, Chung SS, Broccoli A, Scott S, et al. Targeting mutant BRAF in relapsed or refractory hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 2015;373:1733-47.
20. Robbins DH, Margulies I, Stetler-Stevenson M, Kreitman RJ. Hairy cell leukemia, a B-cell neoplasm that is particularly sensitive to the cytotoxic effect of anti-Tac(Fv)-PE38 (LMB-2). *Clin Cancer Res* 2000;6:693-700.