

Tüylü Hücreli Lösemi: Tek Merkez Deneyimi

Hairy Cell Leukemia: A Single-Center Experience

Hilmi Erdem GÖZDEN¹, Vildan ÖZKOCAMAN², Zafer Serenli YEĞEN²,
Vildan GÜRSOY², Rıdvan ALİ², Fahir ÖZKALEMKAŞ²

¹ Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı tüylü hücreli lösemi (THL) tanılı hastaların klinik özelliklerini ve kladribin tedavisiyle uzun dönem sağkalımı geriye dönük olarak değerlendirmektir.

Hastalar ve Yöntem: Mayıs 2005 tarihinden Mart 2015 tarihine kadar 29 hasta klasik THL tanısı aldı. Tüm hastaların tanısı kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi yapılarak konuldu. Aynı zamanda tanılar akım sitometrisi ile de desteklendi.

Bulgular: Yirmi üç hasta erkek ve altı hasta kadındı. Ortanca yaş 56 (43-81 arasında) idi. Başvuru anı en genel şikayet halsizlik (n= 13). On üç hastanın tanısı anında splenomegalisi mevcuttu. Tam kan sayımı ile tanısı anında 12 hastanın bisitopenik ve 10 hastanın pansitopenik olduğu saptandı. Birinci basamak tedavide 28 hastaya kladribine tedavisi uygulandı. Tedavi sonrası 15 hastada tam yanıt ve sekiz hastada kısmi yanıt elde edildi. Hastaların ortalama izlem süresi 92 aydı. Toplam sağkalım %75 olarak saptandı.

Sonuç: Bu küçük seri ile THL'de kladribin tedavisinin etkinliğini yeniden gözden geçirdik. Kladribin tedavisine yanıt alınamayan hastalarımızda ileri yaş, tanı anı derin pansitopeni, düşük performans durumu ve komorbid hastalıklar tedaviye yanıtızsızlıkla ilişkilendirilebilir. Uzun dönemde hayatta kalan hastaların gözlenmesi ikincil malignite gelişimini de tespit etmek amaçlı yol gösterici olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Tüylü hücreli lösemi; Nükleozid analogları; Kladribin

ABSTRACT

Objective: The aim of the study was to evaluate the clinical features and long term follow up after cladribine treatment in Hairy Cell Leukemia (HCL), retrospectively.

Patients and Methods: Twenty nine patients were diagnosed HCL between May, 2005 and March, 2015. Diagnosis in all the patients was established by bone marrow aspirates and trephine biopsy. At the same time, the diagnosis was supplemented by flowcytometry.

Results: Twenty three patients were male while six were female. Mean age was 56 years (range 43-81). Most common presenting features were weakness (n= 13). Thirteen patients had splenomegaly. Blood count at presentation revealed that 12 patients had bicytopenia, 10 had pancytopenia. As a first line therapy 28 patients received cladribine (CDA) treatment. Complete response was seen in 15 patients and partial response was seen in 8 patients. Mean follow up was 92 months. Overall survival was obtained %75.

Conclusion: With this small series we reviewed the effectiveness of CDA for treatment of HCL. At the time of diagnosis, advanced age, deep pancytopenia, poor performance status, and comorbid diseases may be associated with unresponsiveness to treatment for patients who didn't respond to treatment with cladribine. The observation of long-term survivors will be a guide to detect the development of secondary malignancies.

Key Words: Hairy cell leukemia; Nucleoside analogs; Cladribine

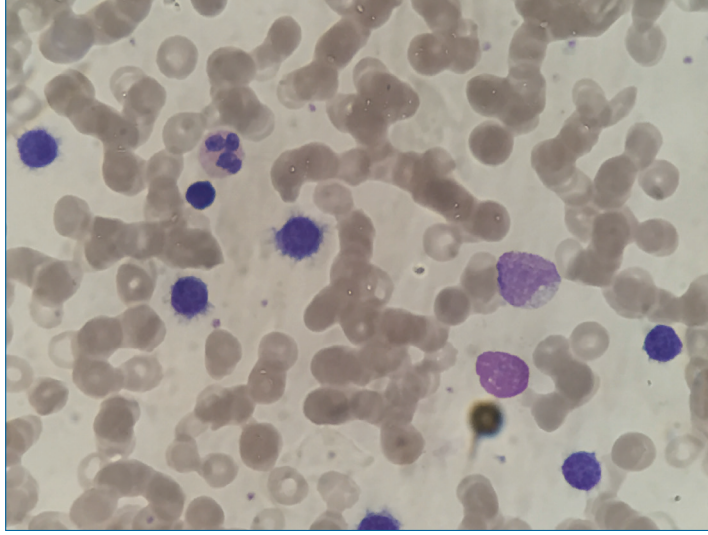
Yazışma Adresi

Uzm. Dr. Hilmi Erdem GÖZDEN

Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Haliliye Ek Binası, Hematoloji Kliniği, Şanlıurfa-Türkiye

Geliş: 16.10.2017 - Kabul: 28.11.2017

E-posta: erdemgozden83@gmail.com



Resim 1. THL'nin histolojik görüntüsü. Wright-Giemsa ile boyanmış periferik yayma örneği. (Bu resim Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalına aittir).

GİRİŞ

Tüylü hücreli lösemi (THL) yaygın olmayan matür B hücreli lösemi türü olup klasik ve nadir gözüken varyant tip olmak üzere Dünya Sağlık Örgütüncü (DSÖ) tanımlanmıştır (1). Hastalar sıklıkla halsizlik ve infeksiyonlara ait semptomlar ile başvururlar (2-5). Geçmişte daha sık saptanan bir fizik muayene bulgusu olarak dalak büyüklüğü günümüzde hastalığın erken teşhisine bağlı olarak daha az bulunmaktadır. Yine daha genel bir bulgu olarak hastalar insidental pansitopeni saptanarak tanı alabilirler (4,5). Dikkatli bir periferik yayma değerlendirmesi yapılmalıdır (Resim 1). Özellikle monositopeni klasik tipte THL tanısında sensitif ve spesifiktir.

İmmün fenotipleme tanıyı doğrulamada önem arzeder. Klasik tipte THL' de CD19+, CD20+, CD11c+, CD25+, CD103+ koekspresyonları saptanır (6,7) CD27 antijeni nega-

tif bulunur. Aksine varyant tipte THL'de ise CD25 ve CD123 sıklıkla negatiftir ve hastaların birçoğunda monositopeni saptanmaz (7,8). Kemik iliği aspirasyonu dry-tap bulunabilir. Kemik iliği biyopsisi ve yapılan immün histokimyasal boyamalar tanı koydurucudur. CD20, anneksin-1 ve VE1 (BRAF boyası) tanıyı koymada ve kemik iliğinin lösemik hücrelerce ne oranda infiltre olduğuyla ilgili yol göstericidirler (9-12).

THL, purin nükleozid analogu olan kladribin (2- kloro-deoksiadenozin) ve pentostatin ile tamamen iyileşebilen bir hastalıktır. Özellikle kladribin tedavisinin tüm yaşam süresini artırdığı bilinmektedir. Tam remisyona (TR) giren THL'li olgularda nüks oranı düşüktür. Biz bu yazıda THL tanılı hastalarımızın karakteristik özelliklerini, tedavi ve tedaviye yanıt oranlarını inceledik.

Tablo 1. Tüylü hücreli lösemi için yanıt kriterleri

Komplet remisyon	Periferik yayma, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi örneklerinde tüylü hücre olmayacak, organomegali saptanmayacak ve tam kan sayımı normal olacak (hemogloblin >11g/dL, trombosit > 100.000/micL, mutlak nötrofil sayısı > 1500/micL)
Parsiyel yanıt	Tam kan sayımı normal, organomegalide ve kemik iliğindeki tüylü hücrelerde en az %50 azalma ve %5'in altında dolaşan tüylü hücre
Stabil hastalık	Tedavi sonrası objektif remisyon kriterlerini taşımayan hasta grubu
Progresif hastalık	Hastalıkla ilişkili semptomlarda artış veya hematolojik parametrelerinde %25 oranında düşüş, tedavi sonrası bakılan organomegali değerlendirmesine kıyasla yeniden organ boyutlarında %25 artış

Tablo 2. Hastaların klinik karakteristikleri

Karakteristikler	n= 29 (%)
Cinsiyet	
Erkek	23 (%88)
Kadın	6 (%12)
Yaş (median)	56 (43-81)
Tanı anı semptomları	
Halsizlik	13 (%44)
Ateş, infeksiyon	2 (%6)
Kanama diyatezi	4 (%12)
Erken doygunluk	1 (%3)
B semptomları	2 (%6)
Nefes darlığı	3 (%9)
İnsidental	1 (%3)
Splenomegali	
Var	13 (%45)
Yok	16 (%55)
Hepatomegali	
Var	4 (%14)
Yok	25 (%86)
Lenfadenopati	
Yok	26 (%91)
Lokalize	3 (%9)
Yaygın	-

HASTALAR ve YÖNTEM

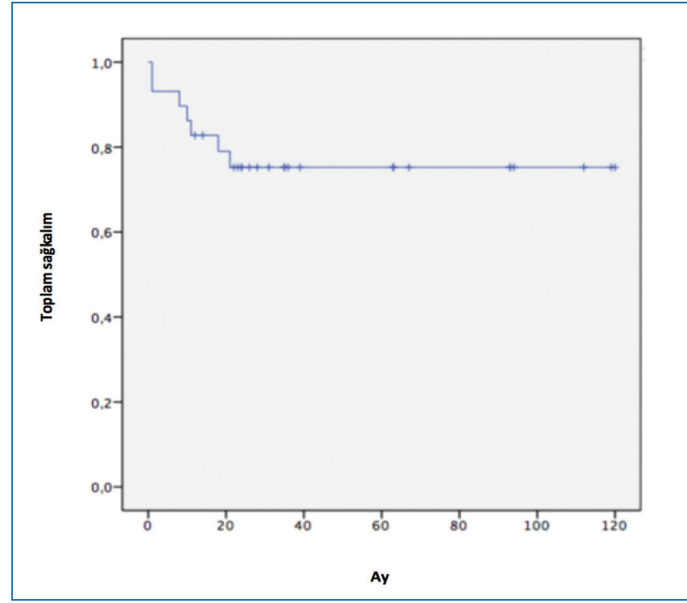
Mayıs 2005 ile Haziran 2015 tarihleri arasında Hematoloji polikliniğimize başvuran 29 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hasta verileri "International Classification of Disease (ICD)" tanı kodları ile medikal kayıtlarımızdan elde edildi. THL tanısı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanı kriterlerine dayandırılarak periferik yayma ve kemik iliği ile hücre morfolojisi değerlendirimi, kemik iliği biyopsi ve immün fenotiplemeler sonucunda konuldu. Tedavi sonrası yanıt değerlendirimi Tablo 1'deki gibi yapıldı (13). Varyant THL ve diğer lenfoproliferatif hastalıklar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm veriler IBM SPSS versiyon 21 yazılımı (IBM Corporation, Armonik, NY, USA) kullanılarak analiz edildi.

BULGULAR

Hastaların 23 (%88)'ü erkek olup, 6 (%12) olgumuz kadındı. Tanı anında median yaş 56 (43-81) olarak saptandı. Hastalık ile ilgili olarak polikliniğe başvuruda hastaların semptomları sorgulandığında en sık oranda 13 (%44) hastanın halsizlik şikayeti ile başvurduğu; takiben hastaların

Tablo 3. Hasta laboratuvar özellikleri

Tanı anı	Median değer
Hemoglobin	9.8 g/dL
Trombosit	56.000/mm ³
Lökosit	3000/mm ³
Değer aralıkları	n (%)
Hemoglobin	
Hb < 10 g/dL	13 (%44)
Hb 10-12 g/dL	5 (%17)
Hb 12-13.5 g/dL	4 (%13)
Trombosit < 100.000/mm ³	19 (%65)
Lökosit	
< 4000/mm ³	15 (%51)
> 10.000/mm ³	4 (%14)
Tanı anında bisitopeni	12 (%41)
Tanı anında pansitopeni	10 (%34)
Periferik yayma özelliği	
Tipik tüylü hücre	4 (%13)
Atipik lenfoid hücre	9 (%31)
Normal	16 (%56)
Kemik iliği infiltrasyon tipi	
Difüz	8 (%28)
Noduler	-
İnterstisyel	6 (%20)
Kemik iliği fibrozis derecesi	
Grade 0	-
Grade I	-
Grade II	1 (%3)
Grade III	-
Grade IV	9 (%31)
İmmün fenotip analizi (kemik iliği biyopsi)	
CD20	18 (%62)
CD11c	13 (%44)
CD25	18 (%62)
CD123	18 (%62)
CD79a	13 (%44)
TRAP pozitifliği	11(%38)
TRAP: Tartarate rezistans asit fosfataz . Hb: Hemoglobin	



Şekil 1. Kaplan-Meier eğrisi, toplam sağkalım.

Tablo 4. Tedavi, tedaviye yanıt ve sağkalım oranları

Uygulanan tedaviler	n= 29 (%)
Birinci basamak tedavi	
Kladribin	27 (%94)
İnterferon	1 (%3)
Steroid	1 (%3)
İkinci basamak tedavi ihtiyacı duyan hastalar	9 (%31)
Kladribin	6 (%20)
R-kladribin	1 (%3)
Tekli rituksimab	2 (%6)
Birinci basamak tedaviye yanıt değerlendirimi	
Tam yanıt	15 (%53)
Kısmi yanıt	8 (%27)
Yanıtız	6 (%20)
Sağkalım	
Hayatta	22 (%75)
Eksitus	7 (%25)

infeksiyona ikincil ateş yüksekliği, kanama diyatezi, gastrik yakınmalar, B semptomları ve nefes darlığı şikayetleri ile poliklinik başvuruları olduğu görüldü. Bir (%3) hastada in-

sidental olarak THL tanısı konuldu. Tanı anında yapılan fizik muayene ile 13 (%45) hastada splenomegali saptandı. Yine 4 (%14) hastada hepatomegali ve 3 (%9) hastada da lokalize lenfadenopati saptandı (Tablo 2). Yapılan laboratuvar tetkikleri sonucunda median hemoglobin değeri 9.8 g/dL (4-12.7 g/dL), trombosit sayısı 56.000/mm³ (10.800-105.000/mm³) lökosit sayısı 3.000 mm³ (1200-10.500/mm³) olarak bulundu. Bu değerler ile başvuruda 12 (%41) hastanın bisitopenik, 10 (%34) hastanın pansitopenik olduğu görüldü. Kemik iliği değerlendirmeleri sonucu THL tanısı konulan hastalarımızın 11(%37)'inin biyopsi sonucunda tartarate rezistans asit fosfat (TRAP) pozitifliği saptandı (Tablo 3).

Birinci basamak tedavide 27 (%93) hastaya kladribin tedavisi [7 gün boyunca 0.1 mg/kg/gün intravenöz (IV) infüzyon], 1 (%3) hastaya ilaca ulaşım kısıtlılığı nedeniyle interferon ve 1 (%3) hastaya da kemoterapi için komorbiditeleri nedeniyle palyatif tedavi olarak steroid tedavisi uygulandı. Birinci basamak tedavi ile 15 (%53) hastada tam yanıt, 8 (%27) hastada kısmi yanıt sağlandı ve 6 (%20) hastada yanıt sağlanamadı. Yanıt sağlanamayan hastaların 6 (%20)'si ikinci defa kladribin tedavisi aldı ve bu hastaların dördünde tedaviye tam yanıt alınabildi. Aynı zamanda relaps olan olgulardan 1 (%3)'i kladribin tedavisine ek olarak rituksimab ile tedavi edildi (Tablo 4).

Hastalarımızın ortalama takip süresi 92 ay olup bu süre içinde toplam sağkalım %75 olarak saptandı (Şekil 1).

TARTIŞMA ve SONUÇ

THL hastalarının birçoğu tedavi ihtiyacı duymakla beraber %10'luk bir kısım tedavisiz izlenebilmektedir (14). Tedavi için kullanılan ajanlar oldukça etkin olmakla beraber immünsüpresiftirler. Hastalıktan kaynaklanan semptomları olan veya hematolojik parametrelerinde düşüş saptanan hastalar tedavi edilmelidirler. Üç parametreden (hemoglobin < 11g/dL, trombosit sayısı < 100.000/µL veya mutlak nötrofil sayısı <1000/µL) bir tanesi olması durumunda da tedavi başlanır (15,16). Olgularımız incelendiğinde tedavi gerektiren sitopenilerin olması yanında %45'lik bir kısımda da splenomegali ve buna bağlı semptomlar da mevcuttu. İnsidental saptanan 1 (%3) olgu dışında geriye kalan tüm olgularımızda da hastalığa bağlı semptomlar görülmekteydi.

Kladribin (2-klorodeoksiadenozin) ve pentostatin THL tedavisinin indüksiyonunda kullanılan pürin analoglarıdır (15,16). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa'da kladribin uygulanmasında farklı protokoller kullanılmıştır. Başarılı subkütan ve oral kladribin uygulamaları bildirilmiştir. Kladribinin 5-7 gün boyunca subkütan uygulanma şekli veya IV haftada bir 5-6 hafta boyunca uygulanma şekli benzer TR oranlarına yol açar (17). Subkütan uygulama ile maliyet ve IV tedaviye kıyasla yan etkilerde azalma gözlenmektedir.

Pentostatin ayaktan tedavi olarak IV yoldan, renal fonksiyonları normal olan hastalarda haftalık uygulanabilir (18). Clark ve arkadaşları, kladribinin in vitro sitotoksitesisi en güçlü olan purin analogu olduğunu bildirmiştir. Kladribinin aktif infeksiyonu olan hastalarda kullanılması önerilmemekle beraber pentostatin aktif infeksiyonu olan hastalarda kullanılabilir (19). Retrospektif verilerimiz incelendiğinde kladribin alan hastalarımızın 9 (%31)'unda febril nötropenik ateş geliştiği ve kültür sonuçlarına göre uygun antibiyotiklerle beraber infeksiyon kontrolü sağlandığı görülmüştür. Aktif infeksiyonu olup tedavi ihtiyacı olan hasta gruplarında interferon-alfa da tercih edilebilir. Tedavi verdiğimiz tüm hastalarımıza birinci basamakta yedi gün boyunca 0.1 mg/kg/gün IV sürekli infüzyon olarak kladribin tedavisi uyguladık. Klinik uygulamamızda G-CSF desteği uygulaması yer almamaktaydı. Literatüre bakıldığında kladribin ve pentostatinin eşit etkinlikte görülmektedir. Goodman ve arkadaşları kladribin tedavisi uygulanan toplam 349 olgunun uzun süreli takibinde, 319 (%91)'unda tam yanıt ve 22 (%7)'sinde kısmi yanıt elde edildiğini bildirmiştir. Bu oranlar tanı sonrası indüksiyon tedavisi olarak kladribin alan hastalarımız için örtüşmektedir. Bu çalışmada, 90 (%26) hastada nüks gelişmiştir. Bizim de nüks oranımız %31 olarak saptanmıştır.

On sekiz aydan sonra nüks eden olgularda yeniden kladribin ile remisyon oranı %88'dir. İlk basamak tedavide purin nükleozid analogu ile tam yanıt alınmış ve bir yıldan uzun süre remisyonunda kalmış olgularda aynı veya alternatif purin nükleozid analogu uygun olacaktır; bu ajanlar çapraz direnç göstermemektedir.

Türkiye'de yapılan THL'li hastaların klinik bulgularının ve tedavi yanıtlarının değerlendirildiği çok merkezli çalışmada da, birinci ve ikinci basamak tedavide en çok tercih edilen ajan kladribindi. Bu çalışmada komplet yanıt oranı %80.7 olup, relaps oranı %16.6 ve tedavi ilişkili mortalite %2.5 olarak saptanmıştır (20).

Kladribin tedavisi ile birlikte trombositopeni, nötropenide derinleşme ve hipoksemi gelişebilir (21). Aynı zamanda olgu sunumu olarak konjesitif kalp yetmezliğinin de yan etki olarak geliştiği bildirilmiştir (22). Hastalarımızın yarısında febril nötropenik ateş gelişmiş ve iki hastada tedavi sonrası gelişen derin nötropeni ve gram-negatif septisemiye bağlı eksitus gelişmiştir. Üç hastamızda tedavi sonrası grade III karaciğer toksisitesi gelişmiş ve hepatit açısından viral serolojisinde özellik bulunmayan bu hastalarımızda takip sonrası karaciğer fonksiyon testlerinin normale döndüğü saptanmıştır.

Yanıt değerlendirimi hematolojik parametrelerin gözden geçirilmesi, fizik muayene (dalak boyutunun tespiti) ve lösemik hücrelerin eradikasyonu ile normal hematopoezi gösteren kemik iliği değerlendirimi ile birlikte yapılır. Genelde en uzun hastalıktan bağımsız süreye sahip olan hastalar tedavi sonu komplet remisyon tablosunda olan hastalardır. Genel olarak kladribin tedavisi sonrası kemik iliği değerlendirimi 4-6 ay süre sonra yapılması önerilir ki kladribin alan tüm olgularımızı bu süre içinde kemik iliği ile beraber değerlendirdik.

Purin analogları ile tedavi sonrası THL'de sağkalım belirgin artmıştır. Hastalarımızın ortalama takip süresi 92 ay olup bu süre içinde toplam sağkalım %75 olarak saptanmış olup literatürdeki toplam sağkalım oranlarına bakıldığında benzer sonuçlardır.

Yanıt alınamayan hastalarımızda ileri yaş, tanı anı derin pansitopeni, düşük performans durumu ve komorbid hastalıklar tedaviye yanıtızlıkla ilişkilendirilebilir. Bu hasta grubu infeksiyonlar ile kolay komplike olup ek hastalıkları nedeniyle de optimal tedavi alamamaktadırlar. Tedaviye gerek kalmadan birçok hasta için uzun yıllar remisyon tablosu izlenebilir. Relaps sonrası yeniden tedavi kriterleri ilk tanı anı kriterleri ile aynıdır. Bir önceki remisyon süresi > 24 ay ise

purin analogları ile yeniden tedavi rituksimab ile de kombine ederek uygulanabilir. Bir olgumuzda da bu deneyimi elde etmiş olup ikinci indüksiyon tedavisi sonrası tam yanıt elde edilmiştir. Remisyon süresi > 60 ay ise ilk tedavinin aynısı uygulanabilir. İkinci defa kladribin uyguladığımız hastalarımızın hepsinin nüksü de ortalama 28 ay sonra gelişmiştir. Genel olarak ilk remisyon süresi < 12 ay olan hastalara alternatif tedavi yöntemleri seçilmelidir.

Vemurafenib primer pürin analogları ile tedavi edilmiş relaps THL hastalarında kullanılabilir. Yakın zamanda yapılan gözlemlerde periferik hücre sayımını artırdığından infeksiyonların kontrolünde de etkin olacağı umut vadetmektedir. ancak doğrulanmaya muhtaçtır (23). Debrafenib de diğer bir BRAF inhibitörü olarak relaps hastalarda umut vadetmektedir (24). Ayrıca oral bruton tirozin kinaz inhibitörü olan ibrutinib relaps/refrakter B hücreli malignitelerde onay almıştır (25). Bu ajan ile ilgili standart tedavilere optimal yanıt alınamamış THL hastalarıyla ilgili çok merkezli çalışma mevcuttur. İmmünotoksin konjugat olan moksetumomab pasudotoks ile ilgili de devam eden çalışma mevcuttur (26,27). Seçilmiş hastalarda interferon-alfa, rituksimab veya splenektomi de tedavi seçenekleri arasındadır. Klinik çalışmalara hastayı sunmak ise yeni ajanların başarısı açısından da önemlidir.

Hassasiyetle ayırıcı tanının yapılması ve tedavi endikasyonu konulan hastalarda kladribin tedavisi ile de birlikte THL hastalarında normal yaşam süreleri beklenmektedir. Hastalarımızın demografik verileri literatürde mevcut olan veriler ile paralel olmakla beraber birinci basamak tedavide kladribin ile birlikte gözlenen tam/parsiyel yanıt oranlarımız daha az bulunmuştur. Yanıt alınamayan hastalarımızda ileri yaş, tanı anı derin pansitopeni, düşük performans durumu ve komorbid hastalıklar tedaviye yanıtızlıkla ilişkilendirilebilir. Uzun dönemde hayatta kalan hastaların gözlenmesi ikincil malignite gelişimini de tespit etmek amaçlı yol gösterici olacaktır.

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 taranması: HEG, VÖ, FÖ, RA; Veri toplama: HEG, ZSY, VG; İstatistiğin yapılması: HEG; Makalenin yazılması: HEG, VÖ, FÖ, RA

KAYNAKLAR

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The updated who classification of hematological malignancies the 2016 revision of the world health organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-90.
2. Gosselin GR, Hanlon DG, Pease GL. Leukaemic reticuloendotheliosis. *Can Med Assoc J* 1956;74:886-91.
3. Bouroncle BA, Wiseman BK, Doan CA. Leukemic reticuloendotheliosis. *Blood* 1958;13:609-30.
4. Frassoldati A, Lamparelli T, Federico M, Annino L, Capnist G, Pagnucco G, et al; Italian Cooperative Group for Hairy Cell Leukemia. Hairy cell leukemia: a clinical review based on 725 cases of the Italian Cooperative Group (ICGHCL). *Leuk Lymphoma* 1994;13:307-16.
5. Kraut E. Infectious complications in hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 2011;52(Suppl 2):S50-2.
6. Grever MR, Blachly JS, Andritsos LA. Hairy cell leukemia: Update on molecular profiling and therapeutic advances. *Blood Rev* 2014;28:197-203.
7. Venkataraman G, Aguhar C, Kreitman RJ, Yuan CM, Stetler-Stevenson M. Characteristic CD103 and CD123 expression pattern defines hairy cell leukemia: usefulness of CD123 and CD103 in the diagnosis of mature B-cell lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol* 2011;136:625-30.
8. Sherman MJ, Hanson CA, Hoyer JD. An assessment of the usefulness of immunohistochemical stains in the diagnosis of hairy cell leukemia. *Am J Clin Pathol* 2011;136:390-9.
9. Falini B, Tiacci E, Liso A, Basso K, Sabatini E, Pacini R, et al. Simple diagnostic assay for hairy cell leukaemia by immunocytochemical detection of annexin A1 (ANXA1). *Lancet* 2004;363:1869-70.
10. 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 of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th ed. Lyon, France: IARC; 2008.
11. Uppal G, Ly V, Wang ZX, Bajaj R, Solomides CC, Banks PM, et al. The utility of BRAF V600E mutation-specific antibody VE1 for the diagnosis of hairy cell leukemia. *Am J Clin Pathol* 2015;143:120-5.
12. Andrusis M, Penzel R, Weichert W, von Deimling A, Capper D. Application of a BRAF V600E mutation-specific antibody for the diagnosis of hairy cell leukemia. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1796-800.
13. Robak T, Matutes E, Catovsky D, Zinzani PL, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Hairy cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; (26 Suppl 5):v100-7.
14. Golomb HM. Hairy cell leukemia: lessons learned in twenty-five years. *J Clin Oncol* 1983;1:652-6.
15. Cornet E, Delmer A, Feugier P, Garnache-Ottou F, Ghez D, Leblond, et al; French Society of Haematology. Recommendations of the SFH (French Society of Haematology) for the diagnosis, treatment and follow-up of hairy cell leukaemia. *Ann Hematol* 2014;93:1977-83.
16. Jones G, Parry-Jones N, Wilkins B, Else M, Catovsky D; British Committee for Standards in Haematology. Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant. *Br J Haematol* 2012;156:186-95.

17. Golomb HM. Fifty years of hairy cell leukemia treatments. *Leuk Lymphoma* 2011;52(Suppl 2):S3-5.
18. Grever M, Kopecky K, Foucar MK, Head D, Bennett JM, Hutchison RE, et al. Randomized comparison of pentostatin versus interferon alpha-2a in previously untreated patients with hairy cell leukemia: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1995;13:974-82.
19. Andritsos LA, Dunavin N, Lozanski G, Jones JA, Blachly JS, Lucas DM, et al. Reduced dose pentostatin for initial management of hairy cell leukemia patients who have active infection or risk of hemorrhage is safe and effective. *Haematologica* 2015;100:e18-20.
20. Hacıoglu S, Bilen Y, Eser A, Sivgin S, Gurkan E, Yıldırım R, et al. Multicenter retrospective analysis regarding the clinical manifestations and treatment results in patients with hairy cell leukemia: twenty-four year Turkish experience in cladribine therapy. *Hematol Oncol* 2015;33:192-8.
21. Tobinai K, Ogura M. Phase 1 study of cladribine in lymphoid malignancies. *Jpn J Clin Oncol* 1997;27:146-53.
22. Koczwara B, Spangenthal E. The development of congestive heart failure in a patient with hairy cell leukemia treated with 2-chlorodeoxyadenosine. *Leuk Lymphoma* 1997;26: 413-5.
23. Dietrich S, Zenz T. BRAF inhibitor therapy in HCL. *Best Pract Res Clin Haematol* 2015;28:246-52.
24. Vergote V, Dierickx D, Janssens A, Verhoef G, Tousseyn T, Vandenberghe, et al. Rapid and complete hematological response of refractory hairy cell leukemia to the BRAF inhibitor dabrafenib. *Ann Hematol* 2014;93:2087-9.
25. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Burger JA, Blum KA, Coleman, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood* 2015;125:2497-506.
26. Kreitman RJ, Tallman MS, Robak T, Coutre S, Wilson WH, Stetler-Stevenson M, 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;30:1822-8.
27. Kreitman RJ, Wilson WH, Robbins D, Margulies I, Stetler-Stevenson M, Waldmann TA, et al. Responses in refractory hairy cell leukemia to a recombinant immunotoxin. *Blood* 1999;94:3340-8.