

Tüylü Hücreli Lösemi Klinik Özellikler ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Hairy Cell Leukemia: A Single-Center Experience

Kübra ORAL^{ID}, Ayşe UYSAL^{ID}, Zekeriya AKSÖZ^{ID}

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Kliniği, Elazığ, Türkiye

Öz

Amaç: Tüylü Hücreli Lösemi (THL), nadir görülen indolen B hücreli bir malignitedir. Bu çalışmada, merkezimizde izlenen THL hastalarının demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin, tedavi yanıtlarının ve uzun dönem sağkalım sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Hastalar ve Yöntem: Ocak 2010-Aralık 2025 tarihleri arasında THL tanısı ile takip edilen ve kladribin tedavisi uygulanmış 33 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar bulguları, kemik iliği özellikleri, tedavi yanıtları, nüks durumları, BRAF V600E mutasyon durumu, uygulanan sonraki basamak tedaviler ve sağkalım verileri incelendi. Tedavi öncesi ve sonrası hematolojik parametreler karşılaştırıldı, genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) Kaplan- Meier yöntemiyle analiz edildi.

Bulgular: Hastaların %75.8'i erkek olup ortalama yaş 51 yıl idi. Tanı anında hastaların %81.8'inde splenomegali mevcuttu. Kladribin tedavisi sonrası 18 hastada (%54.5) klinik tam yanıt, 14 hastada (%42.4) kısmi yanıt elde edilirken genel yanıt oranı %97 olarak bulundu. Tedavi sonrasında hemoglobin, trombosit ve nötrofil değerinde anlamlı artış, dalak boyutunda ise anlamlı gerileme saptandı ($p < 0.001$). Ortanca takip süresi 85 ay olup beş ve 10 yıllık OS oranları %84.9, PFS oranları sırasıyla %74.8 ve %57.6 olarak hesaplandı. BRAF V600E mutasyonu değerlendirilebilen altı hastanın dördünde pozitiflik saptandı. Takip süresince dokuz hastada nüks gelişti. Nüks sonrası ikinci basamakta rituksimab-vemurafenib kombinasyonu uygulanan iki hastanın birinde klinik tam yanıt, diğerinde kısmi yanıt elde edildi.

Sonuç: Tüylü hücreli lösemide kladribin tedavisi yüksek yanıt oranları, belirgin hematolojik düzelme ve uzun dönem başarılı sağkalım sonuçları sağlamaktadır. Nüks olgularda BRAF V600E mutasyonunun gösterilmesi, hedefe yönelik vemurafenib temelli tedavilerin uygulanmasına olanak sağlayarak etkili bir tedavi seçeneği sunmaktadır. Gerçek yaşam verilerimiz, kladribinin birinci basamakta, BRAF hedefli tedavilerin ise seçilmiş olgularda sonraki basamaklarda etkili tedavi seçenekleri olduğunu desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Tüylü hücreli lösemi; Tedavi yanıtı; Sağkalım

ABSTRACT

Objective: Hairy cell leukemia (HCL) is a rare indolent B-cell malignancy. This study aimed to evaluate the demographic, clinical, and laboratory characteristics, treatment responses, and long-term survival outcomes of patients with HCL followed at our center.

Patients and Methods: Thirty-three patients with HCL who were followed at our center and received cladribine treatment between January 2010 and December 2025 were retrospectively evaluated. Demographic characteristics, laboratory findings, bone marrow features, treatment responses, relapse status, BRAF V600E mutation status, subsequent-line treatments, and survival data were analyzed. All patients received cladribine as first-line therapy. Hematological

Makale atfı: Oral K, Uysal A, Aksöz Z. Tüylü hücreli lösemi klinik özellikler ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi: tek merkez deneyimi. LLM Dergi 2026;10(2):53-60.

Yazışma Adresi

Kübra ORAL

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji Kliniği,
Elazığ, Türkiye

Geliş: 03.08.2026 - **Kabul:** 19.08.2026

E-posta: kubraaltun88@gmail.com

parameters before and after treatment were compared, and overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were analyzed using the Kaplan–Meier method.

Results: Of the patients, 75.8% were male, and the median age was 51 years. At diagnosis, splenomegaly was present in 81.8% of patients. Following cladribine treatment, clinical complete response was achieved in 18 patients (54.5%) and partial response in 14 patients (42.4%), yielding an overall response rate of 97%. Treatment resulted in significant improvements in hemoglobin, platelet, and neutrophil counts, along with a significant reduction in spleen size ($p < 0.001$). The median follow-up duration was 85 months. The 5- and 10-year OS rates were 84.9%, while the corresponding PFS rates were 74.8% and 57.6%, respectively. Among the six patients evaluated for the BRAF V600E mutation, four were positive. During the follow-up period, relapse occurred in nine patients. In two patients who received rituximab-vemurafenib combination as a second-line treatment after relapse, one achieved a complete clinical response and the other a partial response.

Conclusion: Cladribine provides high response rates, marked hematologic improvement, and favorable long-term survival outcomes in patients with hairy cell leukemia. In relapsed disease, identification of the BRAF V600E mutation enables the use of vemurafenib-based targeted therapies, offering an effective treatment option. Our real-world data support the use of cladribine as an effective first-line treatment and BRAF-targeted therapies as effective subsequent-line treatment options in selected patients.

Key Words: Hairy cell leukemia; Treatment response; Survival

GİRİŞ

Tüylü hücreli lösemi (THL), kemik iliği ve periferik kan-da bulunan sitoplazmik uzantılı hücrelerin (hairy cell) varlığı ile karakterize B hücreli indolen, nadir bir malignitedir. Tüm lösemilerin %2'sini ve lenfoid neoplazmların ise %1'inden azını oluşturmaktadır. Tanı için ortalama yaş 55 olup, erkeklerde daha sık görülmektedir (1).

Hastalığın klinik seyri yavaştır. Çoğu hastada hastalığın başlangıcında en belirgin semptom, halsizlik ve yorgunluktur. Bazı hastalarda sık enfeksiyon öyküsü mevcuttur. Fizik muayenede splenomegali, hepatomegali ve lenfadenopati olabilir (2).

Asemptomatik ve hematolojik değerleri stabil olan THL hastalarında hemen tedavi başlanması gerekmez. Hastalar yakın izleme ile takip edilebilir. Hastalığa bağlı ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı gibi sistemik semptomların, semptomatik splenomegalinin veya belirgin sitopenilerin ortaya çıkması tedavi endikasyonunu oluşturur. Mutlak nötrofil sayısının $<1000/\mu\text{L}$, hemoglobin düzeyinin $<10\text{ g/dL}$ veya trombosit sayısının $<100.000/\mu\text{L}$ olması tedavi başlanmasını gerektirebilir (3).

Tedavide pürin analoglarından pentostatin ve cladribin kullanılır. Uygulama kolaylığı, iyi tolere edilmesi ve uzun süreli güvenlik verileri nedeniyle cladribin birinci sırada tercih edilir. Cladribin 0.1 mg/kg/gün dozunda yedi gün veya 0.14 mg/kg/gün dozunda beş gün uygulanmaktadır (4).

Yetersiz tedavi yanıtı veya nüks gelişmesi durumunda, önceki tedaviye verilen yanıtın süresi ve hastanın klinik özellikleri göz önünde bulundurularak alternatif bir pürin analogu tek başına veya rituksimab ile kombinasyon halinde uygulanabilir. Ayrıca tek başına rituksimab, interferon- α ve özellikle BRAF V600E mutasyonu pozitif hastalarda vemurafenib (tek başına veya rituksimab ile kombinasyon halinde) etkili tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (5,6).

Bu çalışmada nadir görülen THL tanılı hastalara ait gerçek yaşam verilerinin sunulması ve elde edilen bulguların literatüre katkı sağlanması amaçlanmaktadır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışma için Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Karar no: 2026/01-21, Tarih: 15.01.2026).

Hastalar

Ocak 2010-Aralık 2025 tarihleri arasında THL tanısı ile takip edilen ve cladribin tedavisi uygulanmış 33 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmanın retrospektif tasarımı ve veri setinin cladribin tedavisi alan hastalar üzerinden oluşturulmuş olması nedeniyle, aynı dönemde tedavi başlanmaksızın yalnızca izlenen THL hastalarına ilişkin sistematik veriye ulaşılamadı. Hastaların tanı anındaki yaşı, cinsiyeti, mortalite durumları, eşlik eden komorbiditeleri, tanı anında kemik iliği incelemesine göre fibrozis dereceleri, tedavi öncesi periferik kandaki tüylü hücre oranı, tedavi öncesi ve sonrası karaciğer ve dalak boyutu, tedavi sonrası GCSF desteğine ihtiyacı, febril nötropeni atağı varlığı, tedavi öncesi ve sonrası hemogram değerleri, kaç basamak tedavi aldığı, hangi basamakta hangi tedaviyi aldığı, tedaviye yanıt durumları, ortalama takip süreleri, nüks olan hasta sayısı, BRAF V600E mutasyon durumlarına ilişkin bilgiler dosyaları taranarak elde edildi.

Veri Toplama

Yanıt değerlendirilmesi fizik muayene, kan sayımı ve dalak büyüklüğünün ölçümü ile yapıldı. Tedaviye yanıt, tedavinin üçüncü ayındaki kontrol değerlendirmesine dayandırıldı. Uluslararası konsensus önerilerinde pürin analogu tedavisi sonrası yanıtın, devam eden hematolojik ve kemik iliği toparlanması nedeniyle tedaviden yaklaşık dört ile altı ay sonra değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu nedenle, çalışmamızda yanıtın üçüncü ayda değerlendirilmiş

olması, tam yanıt oranının olduğundan daha düşük tahmin edilmesine yol açabilecek metodolojik bir sınırlılık olarak kabul edildi. Çalışmanın retrospektif doğası nedeniyle hastaların büyük bir kısmında kemik iliği biyopsisi yapılamamış veya kemik iliği biyopsisine ilişkin yeterli veriye ulaşılamamış olması nedeniyle kemik iliği yanıt değerlendirmesine dahil edilemedi. Bu nedenle, kemik iliği değerlendirmesi olmaksızın hematolojik ve klinik kriteri karşılayan hastalar klinik tam yanıt olarak tanımlandı. Klinik tam yanıt (kTY), kan sayımlarında normale yakın değerlerin olması: transfüzyon olmadan hemoglobin >11 g/dL; trombositler >100.000/μL; mutlak nötrofil sayısı >1500/μL. Fizik muayenede splenomegalinin gerilemesi, periferik kan yaymasında THL'nin morfolojik bulgusunun olmaması. Kısmi yanıt (KY), klinik tam yanıtta olduğu gibi periferik kan sayımının neredeyse normale dönmesiyle birlikte, organomegalide en az %50'lik bir azalma olması, genel yanıt oranı (ORR) kapsamında kTY veya KY elde eden hastalar kabul edildi. Progresif hastalık (PD), hastalık ilişkili semptomlarda artış, organomegalide %25 artış veya hematolojik parametrelerinde %25 düşüş görülmesi olarak tanımlandı.

Genel sağkalım (OS), birinci basamak kladribin tedavisinin başlangıcından herhangi bir nedene bağlı ölüme veya son takip tarihine kadar; progresyonsuz sağkalım (PFS) ise tedavi başlangıcından hastalık progresyonu/nüksü, ölüm ya da son takibe kadar geçen süre olarak tanımlandı. Son kesim tarihi Temmuz 2026 olarak belirlendi.

İstatistiksel Analiz

Veriler IBM Statistical Package for the Social Sciences Statistics v26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) yazılımıyla analiz edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygun-

luğu Shapiro-Wilk testiyle değerlendirildi. Dağılımların büyük bölümü normallikten saptığından sürekli değişkenler ortalanca [çeyrekler arası aralık (CAA)] ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde (n, %) olarak özetlendi.

Tedavi öncesi ve sonrası bağımlı ölçümler Wilcoxon işaretli sıralar testiyle karşılaştırıldı. Bağımsız gruplar arasındaki sürekli değişken karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson ki-kare veya beklenen göze sayısının yetersiz olduğu durumlarda Fisher'in kesin testiyle incelendi.

Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemiyle oluşturuldu ve alt gruplar log-rank testiyle karşılaştırıldı. Olay sayısının sınırlı olması nedeniyle çok değişkenli modelleme yapılmadı. Çift yönlü $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hasta Özellikleri

Çalışmaya kladribin tedavisi uygulanmış THL tanılı 33 hasta alındı. Hastaların 25'i (%75.8) erkek, sekizi (%24.2) kadındı (erkek/kadın oranı 3.1). Tanı anındaki ortalanca yaş 51 yıl (CAA 40–64; aralık 29–87) idi ve 12 hasta (%36.4) ≥60 yaşındaydı. On dokuz hastada (%57.6) en az bir komorbidite bulunmaktaydı; en sık eşlik eden durumlar hipertansiyon ($n = 13$; %39.4), benign prostat hiperplazisi ($n = 8$; %24.2) ve diyabetes mellitus ($n = 7$; %21.2) idi. İki hastada (%6.1) solid organ malignite öyküsü (mide ve mesane kanserleri) mevcuttu. Bu hastalardan birinde malignite THL tanısından 13 yıl önce mevcutken, diğer hastada malignite THL tedavisinden dört yıl sonra gelişmişti. Hastaların ayrıntılı özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri (n= 33)

Değişken	n (%)
Cinsiyet	
Erkek	25 (75.8)
Kadın	8 (24.2)
Yaş, yıl	
Ortanca (CAA)	51 (40–64)
<60 yıl	21 (63.6)
≥60 yıl	12 (36.4)
Yaş grubu	
Var	19 (57.6)
Yok	14 (42.4)
Komorbidite	
Hipertansiyon	13 (39.4)
Benign prostat hiperplazisi	8 (24.2)
Diyabetes mellitus	7 (21.2)
Eşlik eden hastalık*	
İskemik kalp hastalığı	3 (9.1)
Astım	3 (9.1)
KOAH	2 (6.1)
Malignite öyküsü	2 (6.1)
Hipotiroidi	1 (3.0)

Tablo 1. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri (n= 33) (devamı)

Değişken		n (%)
Tedavi öncesi lökosit, / μ L	Ortanca (ÇAA)	2580 (1960–6110)
Tedavi öncesi hemoglobin, g/dL	Ortanca (ÇAA)	10.1 (8.5–12.8)
Tedavi öncesi trombosit, / μ L	Ortanca (ÇAA)	56.000 (45.000–73.000)
Tedavi öncesi nötrofil, / μ L	Ortanca (ÇAA)	810 (520–1090)
Tüylü hücre oranı, %	Ortanca (ÇAA)	50 (42–65)
Kemik iliği paterni	Diffüz	22 (66.7)
	İnterstisyel	11 (33.3)
Kemik iliği fibrozisi	Grade 1	2 (6.1)
	Grade 2	19 (57.6)
	Grade 3	12 (36.4)
Tedavi öncesi dalak boyutu, cm	Ortanca (ÇAA)	18 (14–21)
Splenomegali (>13 cm)	Var	27 (81.8)
	Yok	6 (18.2)

ÇAA: Çeyrekler arası aralık; KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

*Bir hastada birden fazla komorbidite bulunabildiğinden yüzdelere toplamı %100'ü aşmaktadır.

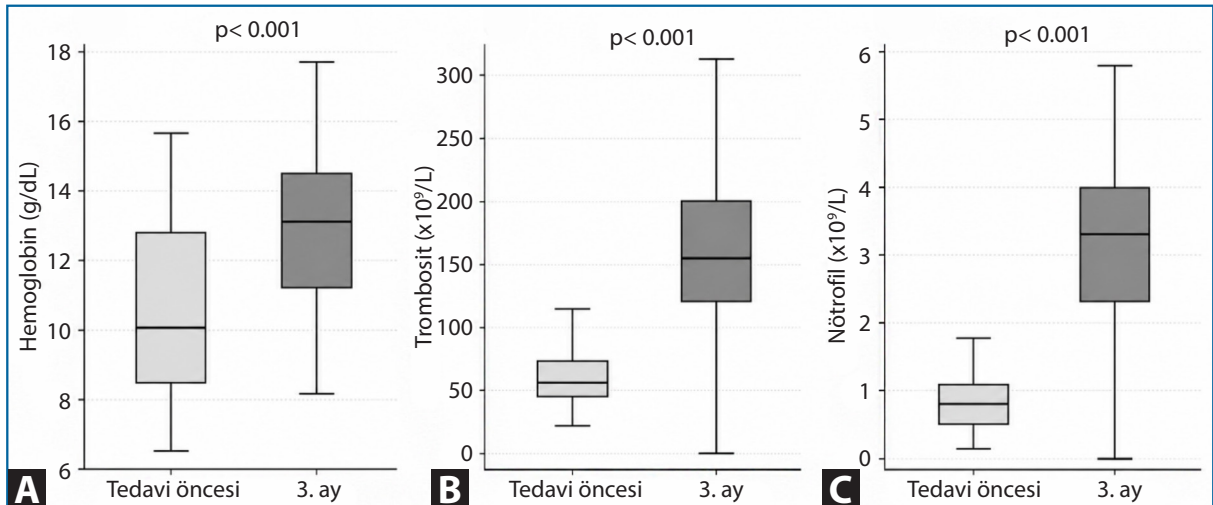
Tanı anında hastaların çoğunda sitopeniler ve splenomegali ön plandaydı. Tedavi öncesi ortalama lökosit, hemoglobin, trombosit ve nötrofil değerleri sırasıyla 2580/ μ L (ÇAA 1960–6110), 10.1 g/dL (ÇAA 8.5–12.8), 56.000/ μ L (ÇAA 45.000–73.000) ve 810/ μ L (ÇAA 520–1090) idi. Kemik iliğinde ortalama tüylü hücre infiltrasyon oranı %50 (ÇAA 42–65) olup infiltrasyon paterni 22 hastada (%66.7) diffüz, 11 hastada (%33.3) interstisyeldi. Tedavi öncesi ortalama dalak boyutu 18 cm (ÇAA 14–21) olarak ölçüldü ve 27 hastada (%81.8) splenomegali (>13 cm) saptandı.

Tedavi Yanıtı ve Hematolojik Toparlanma

Tüm hastalar birinci basamak tedavi olarak kladribin aldı; uygulama süresi 23 hastada (%69.7) yedi gün, 10

hastada (%30.3) beş gündü. Klinik tam yanıt 18 hastada (%54.5), KY 14 hastada (%42.4) elde edildi; yalnızca bir hastada (%3.0) progresif hastalık gözlemlendi ve ORR %97.0 olarak bulundu.

Kladribin sonrasında hematolojik parametrelerde belirgin toparlanma izlendi. Ortalama hemoglobin 10.1 g/dL'den 13.1 g/dL'ye, ortalama trombosit 56.000/ μ L'den 154.000/ μ L'ye ve ortalama nötrofil 810/ μ L'den 3290/ μ L'ye yükseldi (tümü için $p < 0.001$; Şekil 1). Lökosit sayısındaki değişim anlamlı değildi ($p = 0.158$). Tedavi sonrası ölçüm yapılabilen 21 hastada ortalama dalak boyutu 19 cm'den 13 cm'ye geriledi ($p < 0.001$). Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalar Tablo 2'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Kladribin tedavisi öncesi (baseline) ve tedavini 3. ayındaki (month 3) hemoglobin (A), trombosit (B) ve nötrofil (C) değerlerinin karşılaştırması. Kutu grafiklerinde çizgi ortancayı, kutu çeyreklerarası aralığı göstermektedir (Wilcoxon işaretli sıralar testi).

Tablo 2. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası hematolojik ve radyolojik parametreler

Parametre	Tedavi öncesi Ortanca (ÇAA)	Tedavi sonrası Ortanca (ÇAA)	p
Lökosit, / μ L	2.580 (1960–6110)	5.300 (3900–6170)	0.158
Hemoglobin, g/dL	10.1 (8.5–12.8)	13.1 (11.2–14.5)	<0.001
Trombosit, / μ L	56.000 (45.000–73.000)	154.000 (120.000–200.000)	<0.001
Nötrofil, / μ L	810 (520–1090)	3.290 (2.300–3.970)	<0.001
Dalak boyutu, cm†	19 (17–21)	13 (12–14)	<0.001

ÇAA: Çeyrekler arası aralık. Karşılaştırmalar Wilcoxon işaretli sıralar testiyle yapılmıştır. Tedavi sonrası değerler tedavinin üçüncü ayında elde edilmiştir. †Tedavi sonrası dalak boyutu için gerçek ölçüm yapılabilen 21 hasta analize alınmıştır. Anlamlı p değerleri kalın yazılmıştır.

Tablo 3. Klinik tam yanıt durumuna göre hastaların karşılaştırılması

Değişken		Klinik TY (n= 18)	TY-dışı (n= 15)	p
Yaş, yıl	Ortanca (ÇAA)	53 (41–60)	50 (41–68)	0.717
Cinsiyet	Erkek	12	13	0.242
	Kadın	6	2	
Lökosit, / μ L	Ortanca (ÇAA)	2730 (2055–5032)	2580 (1095–7905)	0.625
Hemoglobin, g/dL	Ortanca (ÇAA)	10.9 (8.7–12.8)	9.4 (8.5–10.6)	0.338
Trombosit, / μ L	Ortanca (ÇAA)	61.500 (45.750–77.000)	55.000 (44.500–69.000)	0.704
Nötrofil, / μ L	Ortanca (ÇAA)	870 (530–1150)	660 (500–985)	0.551
Tüylü hücre oranı, %	Ortanca (ÇAA)	54 (45–64)	46 (40–67)	0.800
Dalak boyutu, cm	Ortanca (ÇAA)	17 (14–20)	19 (18–22)	0.300
Kladribin süresi	Yedi gün	11	12	0.283
	Beş gün	7	3	
G-CSF ihtiyacı	Almış	8	13	0.027
	Almamış	10	2	

ÇAA: Çeyrekler arası aralık, TY: Tam yanıt, G-CSF: Granülosit koloni uyarıcı faktör. Sürekli değişkenler Mann-Whitney U, kategorik değişkenler Fisher'ın kesin testiyle karşılaştırılmıştır; kategorik değişkenlerde değerler hasta sayısıdır. Anlamlı p değerleri kalın yazılmıştır.

Tedavi Yanıtı ile İlişkili Faktörler

Klinik tam yanıt elde edilen (n= 18) ve edilemeyen (kısmi yanıt/progresif hastalık; n= 15) hastalar karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, tedavi öncesi hemogram değerleri, tüylü hücre oranı, dalak boyutu, kemik iliği paterni ve kladribin süresi açısından anlamlı fark saptanmadı (tümü için $p > 0.05$). Buna karşılık tedavi sonrası G-CSF ihtiyacı ile yanıt arasında anlamlı ilişki gözlemlendi; klinik tam yanıt oranı G-CSF desteği almayan hastalarda daha yüksekti ($p = 0.027$). Karşılaştırmalar Tablo 3'te verilmiştir.

Sağkalım

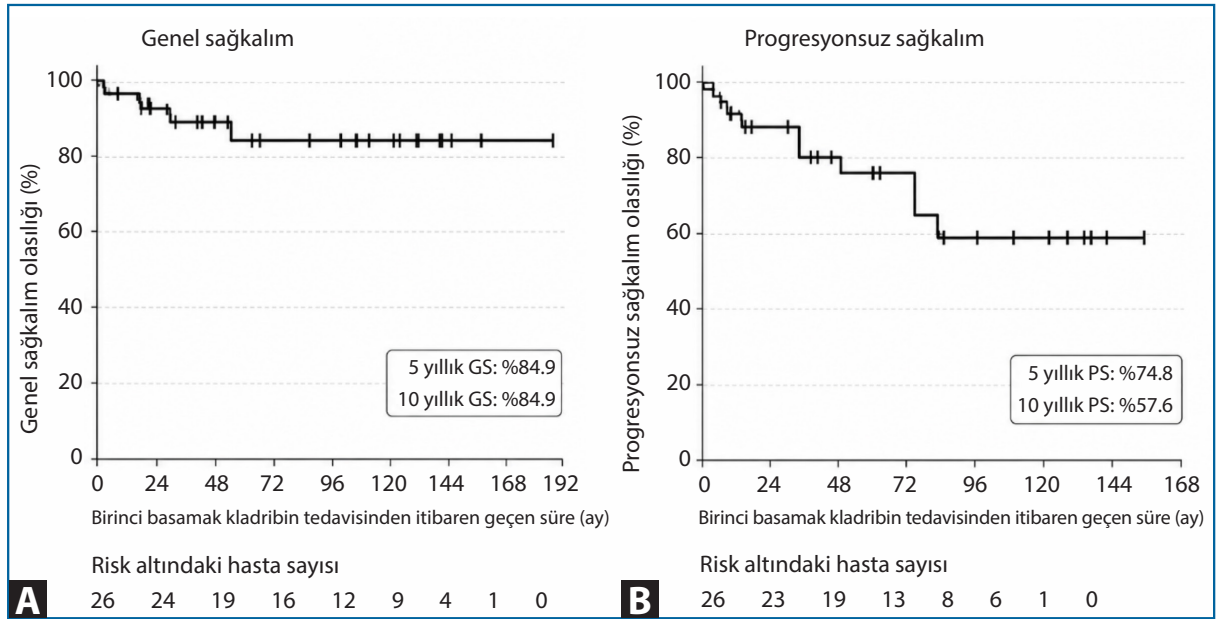
Ortanca takip süresi 85 ay idi. Takip boyunca 33 hastanın dördü (%12.1) kaybedildi. Toplam dört ölümden üçü daha önce nüks/progresyon gelişmiş hastalardı, biri ise hiç nüks/progresyon olmadan gerçekleşmişti. Genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımda ortancaya ulaşılmadı. Genel sağkalım oranları birinci, üçüncü, beşinci ve 10. yılda sırasıyla %97, %89.9, %84.9 ve %84.9 olarak hesaplandı (Şekil 2a). Progresyonsuz sağkalım analizinde 10 olay (progresyon/nüks veya ölüm) gözlemlendi; bunların dokuzu

progresyon/nüks, biri ise nüks dışı ölümden oluşmaktaydı. Progresyonsuz sağkalım oranları birinci, üçüncü, beşinci ve 10. yılda sırasıyla %90.8, %79.5, %74.8 ve %57.6 idi (Şekil 2b).

Genel sağkalım, tedavi yanıtı (klinik tam yanıtı karşı kTY-dışı; $p = 0.237$) ve kladribin uygulama süresi (beş güne karşı yedi gün; $p = 0.757$) alt gruplarına göre anlamlı farklılık göstermedi. Benzer şekilde progresyonsuz sağkalım, kladribin süresi ($p = 0.207$) ve kemik iliği infiltrasyon paterni ($p = 0.280$) açısından anlamlı fark göstermedi.

Nüks ve Sonraki Basamak Tedaviler

Hastaların 24'ü (%72.7) yalnızca birinci basamak tedaviyle izlenirken altı hasta (%18.2) iki, üç hasta (%9.1) üç basamak tedavi aldı. Sonraki basamaklarda tekrarlanan kladribin kürleri, terapötik splenektomi, rituksimab ve BRAF inhibitörü (vemurafenib) temelli kombinasyonlar uygulandı. BRAF V600E mutasyonu değerlendirilebilen altı hastanın dördünde (%66.7) pozitif saptandı. Febril nötro-peni atağı 17 hastada (%51.5) gözlemlendi ve 21 hasta (%63.6) tedavi sonrası dönemde G-CSF desteği aldı.



Şekil 2. Genel sağkalıma (A) ve progresyonsuz sağkalıma (B) ait Kaplan-Meier eğrileri. Dikey işaretler sansürlenmiş olguları göstermektedir; her panelin altında risk altındaki hasta sayıları verilmiştir.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Tüylü hücreli lösemi, nadir görülmesi nedeniyle büyük hasta serilerinin sınırlı sayıda olduğu, pürin analoglarının kullanımı ile prognozu belirgin şekilde iyileşmiş indolen bir B hücreli malignitedir. Bu çalışmada tek merkezde uzun takip süresi ile izlenen 33 THL hastasının klinik özellikleri, tedavi yanıtları ve sağkalım sonuçları değerlendirilmiş olup gerçek yaşam verilerimizin literatürde bildirilen sonuçlarla büyük ölçüde uyumlu olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda hastaların %75.8'inin erkek olması ve ortalama yaşı 51 yıl olarak saptanması, THL'nin demografik özelliklerini büyük ölçüde yansıtmaktadır. Literatürde THL'nin erkeklerde kadınlara göre yaklaşık dört ile beş kat daha sık görüldüğü ve tanı anındaki ortalama yaşı genellikle 55-60 yıl arasında olduğu bildirilmektedir. Erkek predominansına ilişkin bulgumuz önceki çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızdaki ortalama yaşı literatürde bildirilen değerlerden bir miktar düşük olması ise hasta sayısının sınırlı olması, tek merkezli retrospektif çalışma tasarımı ve popülasyonlar arasındaki demografik farklılıklarla açıklanabilir. Bununla birlikte elde edilen yaş dağılımı, THL'nin ağırlıklı olarak orta ve ileri yaş erişkinlerde görülen bir hastalık olduğu yönündeki mevcut literatür bilgisini desteklemektedir (7). Tanı anında hastaların %81'inde splenomegali bulunması ve belirgin sitopenilerin saptanması da THL'nin klasik klinik prezentasyonunu yansıtmaktadır (8).

Kladribin tedavisi sonrasında elde edilen %97'lik ORR ve %54.5'lik KTY oranı kladribinin THL tedavisindeki etkinliğini bir kez daha göstermektedir. Bununla birlikte, ça-

lışmamızın retrospektif doğası nedeniyle hastaların büyük bir kısmında tedavi sonrası kemik iliği biyopsisi bulunmadığından, yanıt değerlendirmemiz esas olarak hematolojik ve klinik kriterlere dayandırılmış ve bu nedenle "tam yanıt" yerine "klinik tam yanıt" terimi kullanılmıştır. Bu metodolojik farklılık nedeniyle çalışmamızdaki KTY oranı ile literatürde bildirilen, kemik iliği değerlendirmesini de içeren tam yanıt oranlarının doğrudan karşılaştırılmasında dikkatli olunmalıdır. Uluslararası serilerde kladribin tedavisi sonrası genel yanıt oranları %95'in üzerinde, tam yanıt oranları ise çoğunlukla %80-90 arasında bildirilmektedir. HCL-CLEAR gerçek yaşam çalışmasında ORR %97.7 ve CR oranı %91.2 olarak bildirilmiştir (9). Benzer şekilde Saven ve ark. tarafından yayımlanan uzun dönem takip çalışmasında ORR %98, CR oranı ise %91 olarak rapor edilmiştir (10). Çalışmamızda genel yanıt oranı literatür ile uyumlu olmakla birlikte CR oranının daha düşük bulunmasının birkaç olası nedeni vardır. Grever ve ark.'nın yayımladığı uluslararası konsensus kılavuzunda, pürin analogu tedavisi sonrasında kemik iliğindeki iyileşmenin gecikebileceği, bu nedenle tam yanıt değerlendirmesinin tedaviden dört ile altı ay sonra yapılmasının uygun olduğu ve tam remisyon değerlendirmesinde hematolojik parametreler için normal değerlerden biraz düşük eşiklerin kabul edileceği bildirilmiştir (4). Çalışmamızda ise tedavi yanıtı üçüncü ayda değerlendirilmiştir. Bu erken değerlendirme zamanı, hematolojik ve/veya kemik iliği toparlanması henüz tamamlanmamış bazı hastaların kısmi yanıt olarak sınıflandırılmasına ve dolayısıyla klinik tam yanıt oranının olduğundan daha düşük tahmin edilmesine yol açmış olabilir. Bu durum, çalışmamızda saptanan %54.5'lik klinik tam yanıt oranının çağdaş serilerde bildirilen daha yüksek tam

yanıt oranlarından düşük olmasını kısmen açıklayabilir. Ayrıca, literatürdeki çalışmaların yanıt değerlendirme zamanları ve kemik iliği değerlendirmesinin kullanımı açısından farklılık göstermesi nedeniyle, çalışmamızdaki klinik tam yanıt oranının yayımlanmış tam yanıt oranlarıyla doğrudan karşılaştırılması dikkatle yorumlanmalıdır.

Bulgularımız güncel uluslararası gerçek yaşam verileriyle birlikte değerlendirildiğinde, kladribinin THL'de yüksek genel yanıt oranları ve uzun süreli hastalık kontrolü sağlamaya devam ettiği görülmektedir. HCL-CLEAR gerçek yaşam çalışmasında bildirilen yüksek yanıt oranları da çalışmamızdaki %97'lik genel yanıt oranıyla uyumludur. Bununla birlikte, güncel konsensus önerileri THL yönetiminde yalnızca başlangıç tedavisinin etkinliğini değil, uygun zamanda yanıt değerlendirmesini, relaps durumunda önceki yanıt süresinin dikkate alınmasını ve BRAF V600E gibi moleküler özelliklere göre tedavinin bireyselleştirilmesini vurgulamaktadır. Bu açıdan gerçek yaşam bulgularımız, kladribinin birinci basamaktaki etkinliğini desteklerken, relaps/refrakter hastalarda moleküler olarak yönlendirilmiş tedavi yaklaşımlarının giderek artan önemini de ortaya koymaktadır.

Kladribin tedavisini takiben hemogloblin, trombosit ve nötrofil değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptanmıştır. THL'de tedavi sonrasında eritroid, granülositik ve megakayosit serilerinde belirgin hematolojik toparlanma beklenmekte olup, bulgularımız bu açıdan literatür ile uyumludur. Bunun yanında tedavi sonrası dalak boyutunda gözlenen anlamlı gerilemede kladribinin hastalık yükünü etkin şekilde azalttığını desteklemektedir. Çalışmamızda gözlenen hematolojik düzelme ve splenomegalideki gerileme, yüksek ORR ile birlikte değerlendirildiğinde kladribinin yalnızca morfolojik remisyon sağlamakla kalmayıp kemik iliği fonksiyonlarının yeniden kazanılmasında da etkili olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda tedavi sonrası G-CSF gereksinimi ile klinik tam yanıt arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bununla birlikte, G-CSF gereksinimi bağımsız bir yanıt belirleyicisi olarak değil, daha belirgin sitopeni, hastalığa bağlı kemik iliği baskılanması veya kladribin sonrası gecikmiş hematolojik toparlanmanın dolaylı bir göstergesi olarak değerlendirilmelidir. Ayrıca hasta sayısının sınırlı olması ve çok değişkenli analiz yapılamaması nedeniyle bu bulgu keşifsel nitelikte olup dikkatle yorumlanmalıdır.

Çalışmamızda ortanca 85 aylık takip süresinde OS ve PFS için ortancaya ulaşamamıştır. Beş ve 10 yıllık OS %84.9 olarak hesaplanmıştır. Progresyonsuz sağ kalım oranları ise beş ve 10 yılda sırasıyla %74.8 ve %57.6 olarak bulunmuştur. Pürin analoglarının kullanılmasıyla THL hastalarında uzun dönem sağkalım belirgin şekilde iyileşmiş olup, birçok çalışmada OS için ortancaya ulaşamadığı bildirilmiştir.

Ayrıca uzun dönem takip çalışmalarında hastaların önemli bir kısmında hastalık kontrolünün sürdürülebildiği, relaps gelişen olgularda ise yeniden pürin analogu veya alternatif tedavilerle başarılı yanıtlar alınabildiği gösterilmiştir. Çalışmamızdaki sağkalım sonuçlarının bu verilerle uyumlu olması, kladribin tedavisinin gerçek yaşam pratiğinde de uzun süreli etkinliğini desteklemektedir (11-13).

Son yıllarda THL patogenezinde BRAF mutasyonunun gösterilmesi ile hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Çalışmamızda mutasyon analizi yapılabilen altı hastanın dördünde BRAF pozitifliği saptanmış ve rituksimab- vemurafenib kombinasyonu uygulanan iki nöks hastasında başarılı tedavi yanıtı elde edilmiştir. Mutasyon analizi yapılan hasta sayısı sınırlı olsa da bu bulgular, özellikle relaps veya refrakter hasta grubunda BRAF inhibitörlerinin etkili bir seçenek olduğunu desteklemektedir. Literatürde yayımlanan çalışmalarda, pürin analoguna refrakter olan veya erken nöks gelişen klasik THL hastalarında vemurafenib ile rituksimab kombinasyonunun etkili ve önerilen tedavi seçeneklerinden biri olduğunu göstermektedir (14).

Çalışmamızın en önemli yönlerinden biri, tek merkezde uzun takip süresine sahip gerçek yaşam verilerini yansıtmasıdır. Bununla birlikte, retrospektif tasarım nedeniyle bazı veri eksiklikleri bulunmaktadır. Hastaların büyük bölümünde tedavi sonrası kemik iliği biyopsisi bulunmadığından yanıt değerlendirmesi kemik iliği bulgularını içermemiş, esas olarak klinik ve hematolojik kriterlere dayandırılmıştır. Ayrıca tanı ile tedavi başlangıcı arasındaki süreye ilişkin sistematik verilere ulaşamamıştır. Sınırlı hasta sayısı istatistiksel gücü azaltmış ve çok değişkenli analiz yapılmasına olanak vermediğinden, tedavi yanıtı ve sağkalımla ilişkili bağımsız prognostik faktörler belirlenememiştir. Özellikle çalışmanın erken dönemlerinde moleküler testlerin rutin uygulanmaması nedeniyle BRAF V600E mutasyon analizi yalnızca sınırlı sayıda hastada gerçekleştirilebilmiştir. Moleküler doğrulamanın THL'nin güncel tanı ve tedavi yaklaşımındaki artan önemi göz önüne alındığında, hastaların büyük bölümünde BRAF V600E verilerinin bulunmaması önemli bir sınırlılıktır. Benzer şekilde MRD değerlendirmesinin yapılamamış olması, rezidüel hastalık ile uzun dönem hastalık kontrolü ve progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini sınırlandırmıştır.

Sonuç olarak; çalışmamız kladribinin yüksek yanıt oranları, belirgin hematolojik düzelme ve uzun dönem başarılı sağkalım sağlamaya devam ettiğinin göstermektedir. Nüks eden olgularda BRAF mutasyonunun araştırılması ve uygun hastalarda hedefe yönelik tedavilerin kullanılması tedavi başarısını arttırabilecek önemli bir yaklaşım olarak görülmektedir. Mevcut bulgularımızın daha geniş, çok merkezli ve prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

YAPAY ZEKA DESTEĞİ BEYANI

Makale hazırlığı sırasında dil ve anlatımın gözden geçirilmesi amacıyla yapay zeka destekli araçlardan yararlanılmıştır. Tüm içerik yazarlar tarafından denetlenmiş olup nihai metnin doğruluğu ve bütünlüğünden yazarlar sorumludur.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Karar no: 2026/01-21, Tarih: 15.01.2026).

HAKEM DEĞERLENDİRMESİ

Dış bağımsız.

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: Tüm yazarlar; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: Tüm yazarlar; Verilerin toplanması: Tüm yazarlar; Makalenin yazımı: Tüm yazarlar; Onaylama: Tüm yazarlar.

KAYNAKLAR

- Naing PT, Acharya U, Kumar A. Hairy cell leukemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499845>
- Garza-Ledezma MA, Tellez-Hinojosa CA, González-López EE, Gómez-Almaguer D. Hairy cell leukemia, an uncommon B-cell lymphoid neoplasia. Med Univ 2016;18(70):34-41. <https://doi.org/10.1016/j.rmu.2015.12.002>
- 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-v7. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv200>
- 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(5):553-60. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-689422>
- Tiacci E, De Carolis L, Simonetti E, Capponi M, Ambrosetti A, Lucia E, et al. Vemurafenib plus rituximab in refractory or relapsed hairy-cell leukemia. N Engl J Med 2021;384(19):1810-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031298>
- Zent CS, Tiacci E, Kreitman RJ, Tadmor T, Tallman MS, Wörmann B, et al. Updated consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with HCL and HCL variant. Blood 2026;148(1):31-42. <https://doi.org/10.1182/blood.2025032757>
- Falini B, Tiacci E. Hairy-cell leukemia. N Engl J Med 2024;391(14):1328-41. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2406376>
- Maćkowiak K, Jankowiak M, Szewczyk-Golec K, Hołyńska-Iwan I. Hairy cell leukemia-etio-pathogenesis, diagnosis and modern therapeutic approach. Biochem Med (Zagreb) 2024;34(2):020502. <https://doi.org/10.11613/BM.2024.020502>
- Panovská A, Žák P, Jurková T, Arpáš T, Brychtová Y, Vašíková A, et al. Real-world data on diagnostics, treatment and outcomes of patients with hairy cell leukemia: The HCL-CLLEAR study. Hematol Oncol 2024;42(3):e3280. <https://doi.org/10.1002/hon.3280>
- Saven A, Burian C, Koziol JA, Piro LD. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. Blood 1998;92(6):1918-26. <https://doi.org/10.1182/blood.V92.6.1918>
- Else M, Dearden CE, Catovsky D. Long-term follow-up after purine analogue therapy in hairy cell leukaemia. Best Pract Res Clin Haematol. 2015;28(4):217-29. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2015.09.004>
- Benz R, Arn K, Andres M, Pabst T, Baumann M, Novak U, et al. Prospective long-term follow-up after first-line subcutaneous cladribine in hairy cell leukemia: A SAKK trial. Blood Adv 2020;4(15):3699-707. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002160>
- 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(5):891-6. doi:10.1200/JCO.2003.06.053. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.05.093>
- 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(18):1733-47. doi:10.1056/NEJMoa15