

Tüylü Hücreli Lösemili Hastaların Uzun Dönem Tedavi Sonuçları: Tek Merkez Deneyimi

Long-term Treatment Outcome of Patients with Hairy Cell Leukemia: A Single-Center Experience

Nergiz ERKUT,^{a,b}
Derya SELİM BATUR,^{a,b}
Osman AKIDAN,^a
Volkan KARABACAK,^c
Mehmet SÖNMEZ,^{a,b}

^aİç Hastalıkları AD,
^bHematoloji BD,
^cHalk Sağlığı AD,
 Karadeniz Teknik Üniversitesi
 Tıp Fakültesi,
 Trabzon

Received: 05.03.2018
 Received in revised form: 31.05.2018
 Accepted: 04.06.2018
 Available online: 05.09.2018

Correspondence:
 Nergiz ERKUT
 Karadeniz Teknik Üniversitesi
 Tıp Fakültesi,
 İç Hastalıkları AD,
 Hematoloji BD, Trabzon,
 TÜRKİYE/TURKEY
 drnusta@hotmail.com

Bu çalışma 43. Ulusal Hematoloji Kongresi
 (1-4 Kasım 2017, Antalya)'nde poster olarak
 sunulmuştur.

ÖZET Amaç: Tüylü hücreli lösemi (THL) kemik iliği, periferik kan, dalak, karaciğer ve lenf nodlarının çevresel sitoplazmik uzantılı malign B hücrelerin infiltrasyonu ile karakterize klonal B hücre hastalığıdır. Kladribin ve pentostatin gibi pürin analogları öncesinde ortalama yaşam süresi 4 yıl iken, sonrasında bu süre 15 yıla kadar yükselmiştir. Bu makalede kliniğimizde takip edilen THL'li hastaların klinik özellikleri ve tedavi sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntemler:** Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında Ekim 2007 ile Haziran 2015 yılları arasında THL tanısı konulan ve kladribin alan hastaların klinik özellikleri ve tedavi sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. **Bulgular:** 16 hastanın 15'i erkek ve 1'i kadın olup ortanca tanı yaşı 54 (35-75) yıl idi. Kladribin ile 15 hastada (%94) tam hematolojik yanıt (THY), 1 hastada (%6) parsiyel yanıt (PY) gözlemlendi. Sekiz hastada (%50) relaps gelişti ve ortalama progresyonsuz yaşam süresi 78 ay idi. Hastaların relaps anındaki yaş ve komorbid durumları değerlendirildiğinde 4 hastaya tek ajan rituksimab, 2 hastaya kladribin uygulandı ve 5 hastada (%83) THY, 1 hastada (%17) PY izlendi. Ardından 3 hastada (%50) 2. relaps izlenmiş olup ortalama progresyonsuz yaşam süresi 54.7 ay idi. Tüm hastaların ortalama yaşam süresi 105 ay, 8 yıllık ortalama yaşam oranı %66 idi. **Sonuç:** Kladribinin THL'de etkin ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğu, relaps gelişiminde kladribin için uygun olmayan hastalarda rituksimab kullanılabileceği ve uygun vakalarda birlikte kullanımının tedavi etkinliğini artırabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Tüylü hücreli lösemi; kladribin; rituksimab; mortalite

ABSTRACT Objective: Hairy cell leukemia (HCL) is a clonal B-cell disorder characterized by infiltration of the bone marrow, peripheral blood, spleen, liver and lymph nodes by malignant B-cell with circumferential cytoplasmic projections. Median survival before purine analogues such as cladribine and pentostatin was only 4 years, but this subsequently increased to 15 years. The aim of this article was to evaluate the clinical characteristics and treatment outcome of patients with HCL. **Material and Methods:** The clinical characteristics and treatment outcome of patients diagnosed with HCL and treated with cladribine at the Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Hematology between October 2007 to June 2015 were evaluated retrospectively. **Results:** Fifteen out of 16 patients were males and 1 females and the median age was 54 (range 35-75) years. Fifteen patients (94%) achieved a complete hematologic response (CHR), 1 (6%) a partial response (PR) with cladribine. Eight patients (50%) relapsed and median progression-free survival was 78 months. When patients' age and comorbid conditions at time of relapse were analyzed, 4 patients received rituximab as a single agent and 2 received cladribine. Five patients (83%) achieved CHR and 1 (17%) PR. Then, 3 patients (50%) observed the second relapse and median progression-free survival was 54.7 months. Median overall survival for all patients was 105 months and 8-year median overall survival rate was 66%. **Conclusion:** We conclude that cladribine is an effective and safe therapeutic option in HCL. Rituximab can be used in patients not appropriate for cladribine at the time of relapse and the combined use can enhance the effectiveness of treatment.

Keywords: Hairy cell leukemia; cladribine; rituximab; mortality

Tüylü hücreli lösemi (THL) kemik iliği, periferik kan, dalak, karaciğer ve lenf nodlarının çevresel sitoplazmik uzantılı malign B hücrelerin infiltrasyonu ile karakterize, yavaş seyirli lenfoproliferatif bir hastalıktır. Tüm lenfoid lösemilerin yaklaşık %2'sini oluşturur. Ortalama tanı yaşı 55 yıl olup, erkeklerde 4 kat daha fazla izlenir. Malign B hücrelerde CD19, CD20, CD22 gibi B hücre belirteçleri yanında, CD11c, CD25, CD103 ve CD123 ekspresyonu mevcuttur.^{1,2} Ayrıca hastaların çoğunda mitojen aktive protein kinaz-ekstrasellüler sinyal düzenleyici kinazın (MEK-ERK) aktivasyonuna neden olan BRAF V600E mutasyonu izlenir.³

THL tedavisinde pürin analoglarından önce kullanılan splenektomi ve interferon-alfa ile klinik ve hematolojik yanıt elde edilmesine rağmen, yaşam süresi ortalama 4 yıl olarak izlenmekteydi.^{4,5} Günümüzde kladribin ve pentostatin gibi pürin analogları ile tam yanıt (TY) oranları %80-%90, hastaliksız yaşam süresi 15 yıl olarak belirtilmektedir.^{6,7} Tedavi sonrası 10 yıllık relaps oranları %30-40 civarındadır.^{8,9} Bu makalede kliniğimizde takip edilen THL'li hastaların klinik ve tedavi sonuçlarını değerlendirdik.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

HASTALAR

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında Ekim 2007 ile Haziran 2015 yılları arasında THL tanısı konulan ve kladribin tedavisi alan 16 hasta değerlendirildi. Hastaların klinik özellikleri ve tedavi sonuçları retrospektif olarak incelendi. Çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi lokal etik kurulu tarafından onaylandı.

THL tanısı periferik kan, kemik iliği ve/veya dalak materyallerinin morfolojik, akım sitometri ve immünohistokimyasal incelemeleri dikkate alınarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre yapıldı.¹⁰

TEDAVİ VE YANIT KRİTERLERİ

Nötropeni (mutlak nötrofil sayısı $<1,0 \times 10^9/L$), anemi (hemoglobin <10 g/dL), trombositopeni

(trombosit sayısı $<100 \times 10^9/L$), semptomatik splenomegali ve tekrarlayan enfeksiyonu olan hastalara tedavi başlandı. Kladribin 0.1 mg/kg/gün intravenöz (IV) sürekli infüzyon şeklinde 7 gün ya da $0,14$ mg/kg/gün subkutan 5 gün süreyle uygulandı. *Pneumocystis carinii* pnömonisi için kotrimetaksazol profilaksisi verildi. Relaps olan ve pürin analogları alamayan hastalara rituksimab 375 mg/m² IV haftada bir kez olmak üzere 4 hafta süreyle uygulandı.

Tedavi yanıtı, kemoterapiden 3 ay sonra periferik kan ve/veya kemik iliği biyopsinin morfolojik ve immünohistokimyasal değerlendirilmesi ile yapıldı. Tam hematolojik yanıt (THY) mutlak nötrofil sayısı $1, <5 \times 10^9/L$, hemoglobin 12 g/dL ve trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$ üzerinde olması, THL hücrelerin periferik kan ve/veya kemik iliğinde tespit edilememesi, fizik muayenede lenfadenopati ve hepatosplenomegalinin kaybolması; parsiyel yanıt (PY) sitopenilerin %50'den fazla düzelmesi, THL hücrelerin periferik kan ve kemik iliğinde %50'den fazla azalması ve fizik muayenede lenfadenopati ve hepatosplenomegalinin %50'den fazla azalması; relaps TY'tan sonra periferik kan ya da kemik iliğinde THL hücreleri, sitopeni ve hepatosplenomegalinin yeniden ortaya çıkması olarak tanımlandı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma ya da ortanca, en düşük ve en yüksek değer olarak verildi. Sağkalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı. Hastaliksız yaşam süresi tedavi başlangıcından, relaps ya da herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre, toplam yaşam süresi tedavi başlangıcından, ölüm ya da son takip anına kadar geçen süre olarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Verilerin analizi için SPSS 23,0 paket programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 16 THL'li hastanın 15'i erkek ve 1'i kadın olup ortanca tanı yaşı 54 (35-75) yıl idi. Tanı anında hastaların 12'sinde (%75) splenome-

gali, 9'unda (%56) hepatomegali ve 1'inde (%6) lenfadenopati mevcuttu. Ortalama lökosit sayısı $3,3\pm 3,6\times 10^9/L$, ortalama mutlak nötrofil sayısı $0,6\pm 0,3\times 10^9/L$, ortalama mutlak monosit sayısı $0,3\pm 1\times 10^9/L$, ortalama trombosit sayısı $70\pm 31\times 10^9/L$ ve ortalama hemoglobün değeri 10 ± 3 g/dL idi. 16 hastanın 8'inde (%50) pansitopeni izlendi. Bir (%6) hastada otoimmün hemolitik anemi saptandı. Kemik iliği biyopsisinde hastaların 7'sinde (%44) interstisyel, 9'unda (%56) diffüz tarzda infiltrasyon mevcuttu. 5 (%31) hastada grade 1, 7 (%44) hastada grade 2 ve 2 (%13) hastada grade 3 fibrozis izlenirken, 2 (%13) hastada fibrozis gözlenmedi. 15 hastanın 14'ünde (%93) tartarat rezistan asit fosfataz (TRAP), 11 hastanın 10'unda (%91) anneksin pozitifliği izlendi. Periferik kandan yapılan akış sitometri incelemelerinde saptanan immünofenotipik özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Kladribin ile 16 hastanın 15'inde (%94) THY izlenirken, 1'inde (%6) PY gözlemlendi. 16 hastanın 8'inde (%50) relaps gelişti ve ortalama progresyonsuz yaşam süresi 78 ay (%95 GA, 52-104 ay) idi. Relaps gelişen 8 hastanın 6'sına (%75) tekrar tedavi verildi. Hastaların relaps anındaki yaş ve komorbid durumları değerlendirildiğinde 4 hastaya tek ajan rituksimab, 2 hastaya tekrar kladribin uygulandı. 5 hastada (%83) THY, kladribin alan 1 hastada (%17) PY izlendi. 3 hastada (1 kladribin, 2 rituksimab) (%50) 2. relaps izlenmiş olup ortalama progresyonsuz yaşam süresi 54,7 ay (%95 GA, 54,7-54,7 ay) idi. Tedavi esnasında 16 hastanın 11'inde (%69) nötropenik ateş, 3'ünde (%19) akciğer infeksiyonu, 2'sinde (%13) invaziv aspergillus, 2'sinde (%13) karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme ve 1'inde (%6) miyokardit tespit edildi. Hastalarda tedavi iliş-

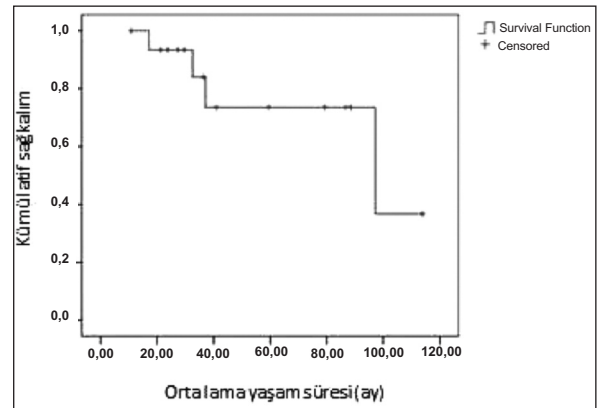
kili mortalite gözlenmedi. Hastaların ortalama yaşam süresi 105 ay (%95 GA, 92-119 ay), 8 yıllık ortalama yaşam oranı %66 idi (Şekil 1). Hastaların 12'si (%75) halen hayatta iken, 1 (%6) hasta sepsis nedeniyle kaybedildi ve 3 (%19) hasta ise takip dışı kaldı. Hastalarda tedavi ilişkili sekonder malignensi saptanmadı.

TARTIŞMA

THL pansitopeni, splenomegali ve tekrarlayan infeksiyonlar ile karakterize klonal B hücre hastalığıdır. Sitopeni kemik iliği infiltrasyonu, hematopoez baskılanması ve hipersplenizm sonucu gelişirken, pansitopeni %15 ve bisitopeni %50 oranında görülmektedir. Hastaların %80-90'ında splenomegali, %30-40'ında hepatomegali izlenirken, periferik lenfadenopati %5'in altındadır. Ayrıca osteolitik kemik lezyonları, cilt lezyonları, splenik rüptür, santral sinir sistem tutulumu, plevral efüzyon, asit ve spinal kord basısı gibi bulgular nadiren izlenir.¹ Çalışmamızda literatürden daha yüksek olarak hastaların %50'sinde pansitopeni saptandı. Buna karşılık, önceki çalışmalara benzer şekilde splenomegali ve hepatomegali sık izlenirken, lenfadenopati görülme oranı oldukça düşüktü. THL'de vaskülit, kriyoglobüsemi, otoimmün trombositopeni ve otoimmün hemolitik anemi gibi otoimmün hastalıkların görülme sıklığı artmaktadır.¹¹⁻¹⁴ Hastalarımızın 1'inde (%6) otoimmün hemolitik anemi izlenirken, diğer otoimmün hastalıklar gözlenmedi.

THL'de kemik iliği tutulumu interstisyel, yamalı ve diffüz infiltrasyon şeklinde olup, bal peteği

TABLO 1: Tüylü hücreli lösemili hastaların immünofenotipik özellikleri.	
İmmünofenotipleme	%
CD19	55
CD20	57
CD22	61
CD25	24
CD11c	49
CD103	41



ŞEKİL 1: Tüylü hücreli lösemili hastaların ortalama yaşam süresi grafiği.

görünümü ile karakterizedir. Tüylü hücrelerden fibronektin ve fibroblastlardan retikülin üretildiğinden dolayı belirgin kemik iliği fibrozisi mevcuttur.¹⁵ Kemik iliği biyopsisinde TRAP %95, aneksin ise %75 oranında pozitif izlenmektedir.¹⁶ Hastalarımızın interstisyel ve diffüz kemik iliği infiltrasyon paterni benzer orandaydı ve çoğunda kemik iliğinde fibrozis gözlenirken, sadece 2 hastada fibrozis tespit edilmedi. TRAP ve aneksin ekspresyon oranları da literatür ile benzerlik gösteriyordu.

Son 20 yılda THL tedavisindeki ilerlemeler ile yaşam süresi normal sağlıklı bireylere yaklaşmıştır. Kladrinin THL'nin standart tedavisinde kullanılan, lenfositlerde ribonükleotid redüktaz enzimini inhibe eden bir pürin nükleozid analogudur.¹⁵ Yapılan retrospektif çalışmalarda pentostatin ve kladrinin ile toplam yanıt oranı %85 ve TY oranı %75 olup, ortalama relapsız yaşam süresi 15 ay olarak tespit edilmiştir.⁷ Cornet ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TY oranı %83, PY oranı %15 ve 10 yıllık toplam sağkalım oranı %92 olarak bulunmuştur.¹⁷ Türkiye'de Öngören ve ark.nın THL'li hastalarda retrospektif yaptığı çalışmada, 57 aylık progresyonsuz ve toplam sağkalım oranları sırasıyla %62 ve %83 olarak izlenmiştir. Bu çalışmada kladrinin alan hastalarda interferon alan ya da splenektomi yapılan hastalara göre progresyonsuz sağkalımın daha uzun olduğu gösterilmiştir.¹⁸ Türkiye'de yapılan başka bir çok merkezli çalışmada da kladrinin ile toplam yanıt oranı %97,3 ve TY oranı %80,7 olup, 25 aylık ortalama sağkalım oranı %96 olarak bulunmuştur.¹⁹ Bizim çalışmamızda da toplam yanıt oranı %100 ve THY %94 olup literatür ile benzerlik gösterirken, uzun dönem sonuçlar daha düşük olarak izlendi. Çalışmamızda uzun dönem sonuçlarının literatüre göre daha düşük olmasının nedenleri 3 hastanın takip dışı kalması ve relaps sonrası kemoterapi alamayan hastalara tek ajan rituksimab verilmesi olabileceği düşünüldü.

Kladrinin tedavisi sonrası 10 yıllık takiplerde relaps oranları %27-37 arasında değişmektedir.^{8,20-22} Relaps sonrası verilen tedavilerde TY ve progresyonsuz yaşam süresi oranlarında azalma izlenmektedir. Else ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilk tedavide TY oranı %80, progresyonsuz yaşam süresi 10.5 yıl iken, ikinci tedaviden sonra

TY oranı %69, progresyonsuz yaşam süresi 9 yıl, üçüncü tedaviden sonra TY oranı %50, progresyonsuz yaşam süresi 6,5 yıl olarak saptanmıştır.⁹ Bizim hastalarımızda da relaps oranı %50 olup, relaps sonrasındaki TY oranı ve progresyonsuz yaşam süresinde azalma olduğu gözlemlendi. THL'de relaps sonrasında öncelikle tekrar pürin analogları önerilmekle birlikte, yaş, kötü performans ve komorbid durumdan dolayı tek ajan olarak rituksimab tedavisi verilebilmektedir. Akinosoglou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, komorbid durumundan dolayı indüksiyon tedavisi olarak rituksimab alan hastalar değerlendirilmiş ve bu hastaların %42'sinde PY, %58'inde ise TY olduğu izlenmiştir.²³ Leclerc ve arkadaşlarının relaps THL hastalarında yaptığı çalışmada ise, rituksimab ve pürin analoglarının kombine kullanımı sonrasında toplam yanıt oranı %100, THY oranı %86, relaps oranı %7 ve ortalama yanıt süresi 24.5 ay iken, tek ajan rituksimab kullananlarda ise toplam yanıt oranı %79, THY oranı %54, relaps oranı %63, ortalama yanıt süresi 23 ay olarak saptanmıştır. Bu çalışmada kombine tedavi alanlarda tek ajan rituksimab alanlara göre yanıt ve uzun dönem sonuçların daha iyi olduğu izlenmekle birlikte, kemoterapi alamayan hastalara tek ajan rituksimab tedavisinin verilmesinin uygun olduğu bildirilmiştir.²⁴ Çalışmamızda relaps gelişen ve tedavi endikasyonu olan 6 hastanın 4'üne yaş, kötü performans ve komorbid durumundan dolayı tek ajan rituksimab tedavisi uygulandı ve tüm hastalarda THY izlendi.

THL'de sekonder malignensi riskinin arttığı bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada THL'li hastaların %10'unda ikincil bir malignensinin geliştiği ve tüm malignensi riskinin 1,9 kat, hematolojik malignensi riskinin ise 5,3 kat arttığı tespit edilmiştir.¹⁷ Bizim hastalarımızda sekonder malignensi izlenmemiştir.

SONUÇ

Kladrininin THL'de etkin ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğu, relaps gelişiminde kladrinin için uygun olmayan hastalarda rituksimab kullanılabileceği ve uygun vakalarda birlikte kullanımının tedavi etkinliğini artırabileceği kanaatine varıldı.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

- Quest GR, Johnston JB. Clinical features and diagnosis of hairy cell leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2015;28(4):180-92.
- Cannon T, Mobarek D, Wegge J, Tabbara IA. Hairy cell leukemia: current concepts. *Cancer Invest* 2008;26(8):860-5.
- Tiacci E, Schiavoni G, Martelli MP, Boveri E, Pacini R, Tabarrini A, et al. Constant activation of the RAF-MEK-ERK pathway as a diagnostic and therapeutic target in hairy cell leukemia. *Haematologica* 2013;98(4):635-9.
- Berman E, Heller G, Kempin S, Gee T, Tran LL, Clarkson B. Incidence of response and long-term follow-up in patients with hairy cell leukemia treated with recombinant interferon alfa-2a. *Blood* 1990;75(4):839-45.
- Grever M, Kopecky K, Foucar MK, Head D, Bennett JM, Hutchison RE, 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(4):974-82.
- Chihara D, Kantarjian H, Q'Brien S, Jorgensen J, Pierce S, Faderl S, et al. Long term durable remission by cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukemia: update of a phase II trial. *Br J Haematol* 2016;174(5):760-6.
- Else M, Dearden CE, Catovsky D. Long-term follow-up after purine analogue therapy in hairy cell leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2015;28(4):217-29.
- Chadha P, Rademaker AW, Mendiratta P, Kim B, Evanchuk DM, Hakimian D, et al. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA): long-term follow-up of the Northwestern University experience. *Blood* 2005;106(1):241-6.
- 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(6):733-40.
- Foucar K, Falini B, Catovsky D, Stein H. Hairy cell leukemia. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al, eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon: IARC; 2008. p.188-90.
- Mainwaring CJ, Walewska R, Snowden J, Winfield DA, Ng JP, Chan-Lam D, et al. Fatal cold anti-autoimmune haemolytic anaemia complicating hairy cell leukaemia. *Br J Haematol* 2000;109(3):641-3.
- Moullet I, Salles G, Dumontet C, Bastion Y, Morel D, Felman P, et al. Sever immune thrombocytopenic purpura and haemolytic anaemia in a hairy-cell leukaemia patient. *Eur J Haematol* 1995;54(2):127-9.
- Dasanu CA, Van den Bergh M, Pepito D, Alvarez Argote J. Autoimmune disorders in patients with hairy cell leukemia: are they more common than previously thought? *Curr Med Res Opin* 2015;31(1):17-23.
- Hasler P, Kistler H, Gerber H. Vasculitides in hairy cell leukemia. *Semin Arthritis Rheum* 1995;25(2):134-42.
- Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J. *Hematology. Basic principles and practice*. In: Ravandi F, ed. *Hairy Cell Leukemia*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p.1192-203.
- Soysal T, Ferhanoğlu B. [Hematolog, lymphoma]. Gürman G, editör. *Tüylü Hücreli Lösemi*. 1. Baskı. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2013. p.279-82.
- Cornet E, Tomowiak C, Tanguy-Schmidt A, Lepretre S, Dupuis J, Feugier P, et al; Société Française d'Hématologie. Long-term follow-up and second malignancies in 487 patients with hairy cell leukaemia. *Br J Haematol* 2014;166(3):390-400.
- Öngören Ş, Eşkazan AE, Berk S, Elverdi T, Salihoğlu A, Ar MC, et al. Retrospective evaluation of hairy cell leukemia patients treated with three different first-line treatment modalities in the last two decades: a single-center experience. *Turk J Haematol* 2017;34(4):291-9.
- Hacioglu S, Bilen Y, Eser A, Sivgin S, Gurkan E, Yildirim 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(4):192-8.
- Jehn U, Bartl R, Dietzfelbinger H, Haferlach T, Heinemann V. An update: 12-year follow-up of patients with hairy cell leukemia following treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. *Leukemia* 2004;18(9):1476-81.
- Zinzani PL, Tani M, Marchi E, Stefoni V, Alinari L, Musuraca G, et al. Long-term follow-up of front-line treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine. *Haematologica* 2004;89(3):309-13.
- Else M, Ruchlemer R, Osuji N, Del Giudice I, Matutes E, Woodman A, et al. Long remissions in hairy cell leukemia with purine analogs: a report of 219 patients with a median follow-up of 12.5 years. *Cancer* 2005;104(11):2442-8.
- Akinosoglu K, Melachrinou M, Makatsoris T, Sakellakis M, Papakonstantinou C, Gogos CA, et al. Rituximab as frontline monotherapy in untreated hairy cell leukemia patients. *Ann Hematol* 2015;94(6):1069-70.
- Leclerc M, Suarez F, Noël MP, Vekhoff A, Troussard X, Claisse JF, et al. Rituximab therapy for hairy cell leukemia: a retrospective study of 41 cases. *Ann Hematol* 2015; 94(1):89-95.