

Ewolucja sposobów postępowania terapeutycznego w białaczce włochatokomórkowej na przykładzie 22-letniego przebiegu choroby

Evolution of the therapy strategies in hairy cell leukemia — 22 years lasting case study

Sebastian Grosicki¹, Jerzy Hołowiecki², Ewa Bodzenta¹

¹Oddział Hematologiczny, SPZOZ Zespół Szpitali Miejskich, Chorzów

²Oddział Transplantacji Szpiku, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Gliwice

Streszczenie

Białaczka włochatokomórkowa (HCL) jest rzadką chorobą limfoproliferacyjną, w której rokowanie poprawiło się w ostatnich latach. Wielu autorów wskazuje na dużą skuteczność leczenia analogami puryn, takimi jak kladrybina i pentostatyna. Trzeba zdawać sobie jednak sprawę, że zdarzają się przypadki charakteryzujące się nawrotowością, a nawet opornością. W pracy przedstawiono przypadek wieloletniego nawrotowego przebiegu HCL u dorosłego mężczyzny, u którego w trakcie leczenia stosowano kolejne metody terapeutyczne. Przy rozpoznaniu w 1989 roku obserwowano naciek w szpiku kostnym i krwi obwodowej z leukocytozą i limfocytozą, powiększenie obwodowych węzłów chłonnych i splenomegalię. Początkowo wykonano splenektomię, prowadzono leczenie interferonem alfa. Po kolejnej progresji zastosowano skutecznie monoterapię kladrybiną w dawce 0,1 mg/kg mc./dobę przez 5 dni w cyklach co 4 tygodnie, po której uzyskano całkowitą remisję (CR) choroby. Wznowę obserwowano po 16 latach i ponownie zastosowano leczenie kladrybiną, uzyskując CR. Wobec ryzyka ponownej wznowy w kolejnym rzucie leczenia rozważa się zastosowanie w przyszłości leczenia skojarzonego z przeciwciałami monoklonalnymi.

Słowa kluczowe: białaczka włochatokomórkowa, kladrybina, analogi puryn, przeciwciało monoklonalne, rytuksymab, splenektomia

Hematologia 2011; 2, 3: 284–289

Abstract

Hairy cell leukemia (HCL) is a rare lymphoproliferative disease in which prognosis has improved markedly during last decades. Many authors indicated spectacular therapeutic effects of purine analogues, including cladribine and pentostatin. However, refractory or relapsing cases still could be observed. In this paper we present a case of adult patient with relapsing HCL who was treated with different therapeutic methods in the course of his disease. At the time of diagnosis in 1989, an infiltration of the bone marrow and peripheral blood, lymphadenopathy and splenomegaly were noted. After initial treatment with interferon alpha, splenectomy with subsequent prolonged administration of interferon alpha were used, with transient clinical response. Upon the progression of the disease, cladribine at a dose of 0,1 mg/kg daily on days 1–5 in every 4 weeks was administered and patient obtained complete remission (CR).

Relapse was observed 16 years later when cladribine was used again with CR achievement. Taking into consideration the risk of another disease relapse in the future, possible therapeutic attitudes, including monoclonal antibodies, are discussed.

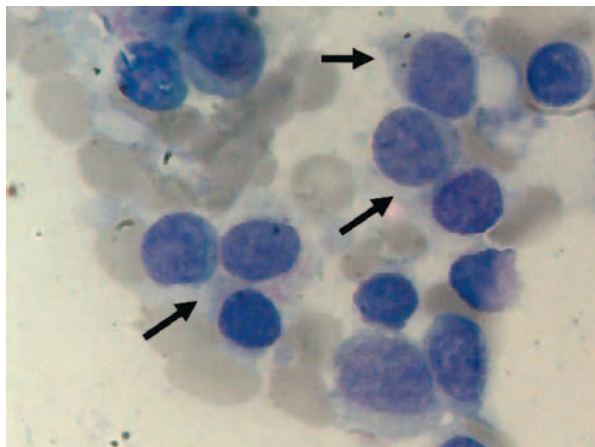
Key words: hairy cell leukemia, cladribine, purine analogues, monoclonal antibody, rituximab, splenectomy

Hematologia 2011; 2, 3: 284–289

Wprowadzenie

Białaczka włochatokomórkowa (HCL, *hairy cell leukemia*) jest rzadką chorobą limfoproliferacyjną. Zapadalność w Europie Zachodniej i Ameryce Północnej szacuje się na 1 przypadek na 3 mln rocznie. Mediana wieku przy rozpoznaniu to 55 lat, choroba występuje 5-krotnie częściej u mężczyzn [1, 2]. Najczęściej odnotowywanymi objawami HCL są: splenomegalia, pancytopenia oraz reaktywne włóknienie szpiku, co powoduje problemy z jego diagnostyczną aspiracją [3, 4].

Pierwsze opisy choroby pojawiły się w 1920 roku, ale dopiero w 1966 roku Schrek i Donnelly na podstawie obserwowanych pod mikroskopem w tej chorobie „włochatych” limfocytów (ryc. 1) wprowadzili aktualnie obowiązującą nazwę [5]. Jest to choroba o bezobjawowym, podstępny rozwoju. Diagnostykę rozpoczyna się często dopiero po stwierdzeniu uporczywych powikłań infekcyjnych, narastającego osłabienia, zaburzeń krzepnięcia czy objawowej splenomegalii. Rokowanie jest indywidualnie zmienne. Wielu autorów wskazuje na dużą skuteczność leczenia analogami puryn, takimi jak kladrybina i pentostatyna, sugerując łagodny prze-



Rycina 1. Naciek szpiku kostnego limfocytami włochatymi (strzałki)

Figure 1. Bone marrow infiltration by hairy lymphocytes (arrows)

bieg choroby. Trzeba zdawać sobie jednak sprawę, że zdarzają się przypadki charakteryzujące się nawrotowością, a nawet opornością.

W pracy przedstawiono przypadek wieloletniego nawrotowego przebiegu HCL u dorosłego mężczyzny, u którego w trakcie leczenia stosowano kolejne metody terapeutyczne.

Opis przypadku

Opisywany przypadek dotyczy 78-letniego obecnie mężczyzny, który w czasie rozpoznania HCL w maju 1989 roku miał 56 lat. Chory zgłosił się do lekarza z powodu spadku masy ciała oraz narastającego osłabienia. W wywiadzie nie odnotowano narażenia domowego czy zawodowego na promieniowanie jonizujące, toksyczne środki chemiczne czy też istotnych powikłań infekcyjnych. W badaniu przedmiotowym stwierdzono limfadenopatię obwodową o średnicy węzła maksymalnie około 2 cm oraz splenomegalie. Śledziona wystawała na 5 cm spod łuku żebrowego, a w badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej oceniono jej wielkość na 20 × 12 cm oraz stwierdzono dodatkową śledzionę o średnicy 1,5 cm. Nie opisywano limfadenopatii brzusznej. Wobec podejrzenia choroby rozrostowej układu chłonnego pobrano i zbadano histopatologicznie węzeł chłonny z okolicy szyi i wykluczono cechy chłoniaka Hodgkina, a opisano zatartą strukturę węzła chłonnego z rozplemem limfocytów nienaciekających torebki węzła. W morfologii krwi obwodowej przy rozpoznaniu (24.05.1989 r.) stwierdzono następujące wartości: stężenie hemoglobiny (Hb) — 6,6 g/dl, leukocytoza (WBC, *white blood cells*) — 8,4 G/l (limfocytoza 68%), liczba płytek krwi (PLT, *platelets*) — 70 G/l. W mielogramie opisano naciek komórkami limfoidalnymi. Diagnostykę uzupełniono metodą immunohistochemiczną APAAP (*alkaline phosphatase — anti-alkaline phosphatase*) (tab. 1). Na podstawie tych badań stwierdzono obecność 67% komórek HCL we krwi obwodowej.

Od 20 czerwca 1989 roku rozpoczęto wstępne leczenie interferonem alfa (Berofor) w dawce 15 µg/dobę. Leczenie prowadzono do 15 września 1989 roku (3 miesiące), uzyskując zmniejszenie wielkości

Tabela 1. Wynik badania immunohistochemicznego metodą APAAP szpiku kostnego i krwi obwodowej
Table 1. Result of the immunohistochemistry of the bone marrow and peripheral blood using APAAP method

	Odsetek komórek dodatnich (%)				
	VID-1	VIT 3b	CD19	HD39	VIB-C5
Szpik kostny	42	17	64	57	0
Krew obwodowa	85	7	66	76	0

APAAP — alkaline phosphatase–anti–alkaline phosphatase

śledziona ($15,5 \times 8$ cm) oraz infiltracji krwi obwodowej komórkami białaczkowymi do 23%. W tym dniu wykonano splenektomię, a w badaniu histopatologicznym śledziona potwierdziła 41-procentowy naciek komórkami HCL. Po 2 tygodniach od splenektomii ponownie włączono interferon alfa (Roferon) w dawce 3 mln j./dobę przez 2 tygodnie, a następnie 2 razy w tygodniu. Leczenie prowadzono jednak nieregularnie.

22 maja 1990 roku (11 miesięcy od rozpoczęcia leczenia) stwierdzono pierwszą progresję choroby pod postacią wzrostu WBC do 25 G/l (limfocytoza 94%) i niedokrwistości (Hb 9,4 g/dl). Ponownie włączono interferon alfa w dawce 3 mln j./dz. przez miesiąc, a następnie 2 razy w tygodniu. Mimo tak prowadzonego leczenia, 16 miesięcy od poprzedniej progresji (27.09.1991 r.) stwierdzono drugą progresję choroby, przebiegającą z WBC równą 25 G/l (limfocytoza 68%) i stężeniem Hb wynoszącym 8,6 g/dl. Ponownie zwiększono intensywność leczenia interferonem do 3 mln j. s.c. co 2. dzień przez 2 tygodnie, następnie 3 mln j. 2 razy w tygodniu, a następnie raz w tygodniu do 9 lipca 1993 roku (20 miesięcy od poprzedniej progresji). Wtedy stwierdzono trzecią progresję choroby, przebiegającą z WBC równą 12,4 G/l (limfocytoza 78%) i stężeniem Hb równym 8,6 g/dl oraz narastającą limfadenopatią brzuszna do średnicy 3,5 cm.

Wobec powyższego zdecydowano o zmianie sposobu leczenia na monoterapię 2-chlorodeoksyadenozyną (2-CDA, kładrybina). W dniach 11–16 lipca 1993 roku zastosowano pierwsze leczenie 2-CDA w dawce 0,1 mg/kg mc./dobę w monoterapii przez 5 dni, uzyskując obniżenie leukocytozy i regresję węzłów chłonnych do 1,5 cm średnicy. Następnie w dniach 31 sierpnia–2 września 1993 roku podano drugi cykl 2-CDA w dawce 0,1 mg/kg mc./dobę, uzyskując normalizację morfologii. 27 października 1993 roku wyniki badania morfologii krwi obwodowej i szpiku, jak również USG jamy brzusznej (nie stwierdzono organomegalii i limfadenopatii) potwierdziły uzyskanie całkowitej remisji (CR) choroby i zdecydowano o zakończeniu leczenia.

Po 16 latach od zakończenia leczenia, 6 lutego 2009 roku, stwierdzono wznowę choroby w morfologii krwi obwodowej z WBC równą 17,6 G/l (limfocytoza 65%), stężeniem Hb wynoszącym 11,2 g/dl i po raz pierwszy z małopłytkowością (75 G/l). W mielogramie stwierdzono 42-procentowy naciek limfocytami HCL, o fenotypie CD19+ (47%), CD11c+19+ (44,5%), CD11c+25+19+ (39%), CD103+19+ (33,6%), CD103+123+19+ (14%) (ryc. 1). W dniach 9–13 lutego 2009 roku ponownie podano kładrybinę w monoterapii w dawce 0,1 mg/kg mc./dobę. Następnie, w dniach 12–16 marca 2009 roku, podano drugi cykl, ograniczając dawki 2-CDA do dni 1., 3., 5. w obawie przed nadmierną wtórną granulocytopenią. Przed podaniem chemioterapii WBC wynosiła 3,67 G/l (limfocytoza 65%). W okresie 7 kwietnia–12 czerwca 2009 roku podano 3 kolejne cykle 2-CDA przez 3 dni. W trakcie chemioterapii stosowano profilaktykę neutropenii z użyciem granulocytarnego czynnika wzrostu (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) oraz przeciwinfekcyjną — za pomocą acyklowiru i kotrimoksazolu. Nie obserwowano powikłań infekcyjnych. W wykonanej kontrolnej trepanobiopsji potwierdzono uzyskanie CR.

Obecnie chory pozostaje pod kontrolą ambulatoryjną. Ostatnia obserwacja miała miejsce 21 lutego 2011 roku. Wyniki kontrolnej morfologii krwi obwodowej pozostawały w normie. Pacjent czuje się dobrze; nie zgłasza powikłań infekcyjnych.

Omówienie

Białaczka włochatokomórkowa jest rozpoznawana bardzo rzadko. Stanowi około 2% wszystkich podtypów białaczki [6]. Jest to schorzenie rozwijające się podstępnie, często bezobjawowo i uważa się je za indolentne. Ujawnia się powikłaniami wynikającymi z uszkodzenia krwiotworzenia w zakresie wszystkich układów. Występują częstsze infekcje, co jest efektem wyparcia prawidłowo funkcjonujących leukocytów, narasta osłabienie wynikające ze zwiększającej się niedokrwistości oraz pojawiają się

krwawienia związane z małopłytkowością. Powikłania te często są zagrożeniem dla życia chorego. Sposoby postępowania terapeutycznego w HCL zmieniły się w trakcie rozwoju metod terapeutycznych w onkologii. Początkowo stosowano splenektomię i leczenie interferonem alfa [7]. Obecnie splenektomię wykonuje się w tym wskazaniu rzadziej, między innymi można ją rozważyć u kobiet w ciąży [8].

U omawianego chorego również wykonano początkowo splenektomię, po wstępnym 3-miesięcznym podawaniu interferonu alfa w celu zmniejszenia masy guza. Następnie prowadzono podtrzymujące leczenie interferonem alfa, ale nie uzyskano remisji. Choroba reagowała jednak na tak prowadzone leczenie, a tolerancja była dobra. Obserwowano natomiast kolejne progresje choroby po okresach stosowania mniejszych dawek leku, co koresponduje z obserwacjami innych autorów [9, 10]. Doniesienia na temat efektywności tak prowadzonego leczenia były dość zachęcające, z odpowiedzią na poziomie 90–100%, ale w grupie 107 chorych CR uzyskiwano tylko u 13% [9, 10]. Podstawą mechanizmu działania interferonu w HCL jest uzupełnienie jego niedoboru, co jest powszechne w tej chorobie [11]. Możliwość stosowania interferonu alfa w HCL była jednak ograniczona efektywnością, a także złą tolerancją [12, 13]. Obecnie zainteresowanie tym lekiem się zwiększa, co jest spowodowane możliwością wykorzystania interferonu pegylowanego w leczeniu podtrzymującym [14, 15].

Standardem leczenia pierwszego rzutu w HCL są obecnie analogi purynowe, takie jak kladrybina i pentostatyna. Zaleca się stosowanie kladrybiny w dawce 0,1–0,14 mg/kg mc./dobę przez okres do 7 dni, co daje całkowitą odpowiedź na poziomie 95–100% i CR na poziomie 82–91% [16, 17]. W randomizowanym badaniu z udziałem 118 chorych stwierdzono podobny efekt 5-dniowego leczenia kladrybiną i cotygodniowego podawania tej samej dawki leku 6 razy. Wykazano jednak mniejszą toksyczność w stosunku do układu płytkotwórczego [18]. W przypadku opisywanego chorego po kolejnej, trzeciej progresji zastosowano leczenie kladrybiną w dawce 0,1 mg/kg mc./dobę przez 5 dni, a następnie w tej samej dawce dobowej przez 3 dni, uzyskując CR. Nie odnotowano istotnych powikłań hematologicznych ani narządowych.

Kladrybina stała się lekiem pierwszego wyboru dzięki łatwiejszemu dawkowaniu i lepszemu profilowi bezpieczeństwa w porównaniu z pentostatyną. Obydwa leki indukują apoptozę komórek białaczkowych poprzez zaburzenie ich metabolizmu na skutek zahamowania syntezy DNA zarówno w dzielących się, jak i komórkach spoczynkowych [16, 19,

20]. Działanie analogów puryn nie jest jednak wybiórcze. Częstym powikłaniem leczenia kladrybiną jest cytopenia, a szczególnie limfopenia CD4, co stwarza potrzebę stosowania dodatkowego leczenia oraz prowadzi do częstych powikłań infekcyjnych [21, 22]. W trakcie leczenia u opisywanego chorego nie odnotowano istotnych powikłań hematologicznych i niehematologicznych, co najpewniej udało się osiągnąć bardzo konsekwentnym stosowaniem profilaktyki przeciwnieinfekcyjnej, użyciem G-CSF, ale zapewne również zmniejszeniem kolejnych, poza pierwszym, cykli kladrybiny do 3 dni leczenia.

Nawroty choroby po leczeniu analogami puryn obserwuje się zwykle późno [23, 24]. Pojawiają się w 48% przypadków po 10 latach remisji [25]. W opisanym w niniejszej pracy przypadku nawrót choroby obserwowano po 16 latach trwania remisji. Dzięki powtórnemu zastosowaniu kladrybiny ponownie uzyskano remisję, co koresponduje z obserwacjami innych autorów [26]. Istnieje jednak obawa, że po skutecznym powtórzeniu takiego samego leczenia po wznowie okres remisji będzie krótszy niż 3 lata. Obecnie w przypadku wznowy zaleca się zmianę na inny analog purynowy. Jako możliwe opcje leczenia wymienia się fludarabinę, klofarabinę i nelarabinę. Obiecujące są również wyniki użycia do reindukcji rytuksymabu [27, 28], szczególnie w połączeniu z kladrybiną [29].

Opisywany chory od 2 lat pozostaje w CR. Nie należy jednak zapominać o dużym ryzyku kolejnej wznowy, dlatego powinien on pozostawać i pozostaje pod stałą okresową kontrolą. W razie nieskuteczności analogów puryn w przyszłości nie można zapominać o możliwości leczenia z użyciem przeciwciał monoklonalnych, powszechnie stosowanych w chorobach limfoproliferacyjnych CD20+, takich jak rytuksymab [30–33] lub ofatumumab, który rozpoznaje odmienny epitop antygeny CD20 i wykazuje większą aktywność w indukowaniu cytolyzy w mechanizmie wiązania dopełniacza od rytuksymabu [34]. Lek ten w badaniach I/II fazy wykazywał dużą aktywność u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) i chłoniakami niezianicznymi (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) [35, 36], a obecnie jest w trakcie badań III fazy.

Innym obiecującym przeciwciałem monoklonalnym jest przeciwciało III generacji GA-101, które w badaniach przedklinicznych wykazuje większą aktywność od rytuksymabu [37]. Prowadzone są badania I/II fazy z tym lekiem u chorych na CLL i NHL. Przydatność kliniczną może mieć również lumiliksymbab skierowany przeciw antygenowi CD23.

W badaniach przedklinicznych i klinicznych przeciwiało to wykazywało dużą aktywność cytoli-tyczną przeciw komórkom białaczkowym chorych na CLL [38]. Trwają randomizowane badania służące ocenie skuteczności lumiliksymbabu w skoja-rzeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem u chorych z oporną i nawrotową postacią tej białaczki.

Piśmiennictwo

1. Flandrin G., Collado S. Is male predominance (4/1) in hairy cell leukaemia related to occupational exposure to ionizing radiation, benzene and other solvents? *Br. J. Haematol.* 1987; 67: 119–120.
2. Polliack A. Hairy cell leukemia: biology, clinical diagnosis, unusual manifestations and associated disorders. *Rev. Clin. Exp. Hematol.* 2002; 6: 366–388.
3. Pettitt A.R., Zuzel M., Cawley J.C. Hairy cell leukaemia: biology and management. *Br. J. Haematol.* 1999; 106: 2–8.
4. Mey U., Strehl J., Gorschluter M. i wsp. Advances in the treatment of hairy-cell leukaemia. *Lancet Oncol.* 2003; 4: 86–94.
5. Schrek R., Donnelly W.J. “Hairy” cells in blood in lymphoreticular neoplastic disease and “flagellated” cells of normal lymph nodes. *Blood* 1966; 27: 199–211.
6. O’Brien S., Keating M.J. *Cancer: principles & practice of oncology*. Seventh edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005: 2133–2143.
7. Frassoldati A., Lamparelli T., Federico M. i wsp. Hairy cell leukemia: a clinical review based on 725 cases of the Italian Cooperative Group (ICGHCL). Italian Cooperative Group for Hairy Cell Leukemia. *Leuk. Lymphoma* 1994; 13: 307–316.
8. Adeniji B.A., Fallas M., Incerpi M., Hamburg S., Katz R., Ogunyemi D. Laparoscopic splenectomy for hairy cell leukemia in pregnancy. *Case Report Med.* 2010; pii: 136823.
9. Quesada J.R., Reuben J., Manning J.T. i wsp. Alpha interferon for induction of remission in hairy-cell leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1984; 310: 15–18.
10. Capnist G., Federico M., Chisesi T. i wsp. Long term results of interferon treatment in hairy cell leukemia. Italian Cooperative Group of Hairy Cell Leukemia (ICGHCL). *Leuk. Lymphoma* 1994; 14: 457–464.
11. Lepe-Zuniga J.L., Quesada J.R., Baron S. i wsp. Alpha interferon production in patients with hairy cell leukemia: correlations with disease activity and remission status. *Hematol. Pathol.* 1987; 1: 157–165.
12. Gollard R., Lee T.C., Piro L.D. i wsp. The optimal management of hairy cell leukaemia. *Drugs* 1995; 49: 921–993.
13. Carson D.A., Carrera C.J., Wasson D.B. i wsp. Programmed cell death and adenine deoxynucleotide metabolism in human lymphocytes. *Adv. Enzyme Regul.* 1988; 27: 395–404.
14. Ramakrishna R., Manoharan A. Sustained long-term remissions with weekly interferon maintenance therapy in hairy cell leukemia. *Asia Pac. J. Clin. Oncol.* 2010; 6: 210–212.
15. Benz R., Stussi G., Fehr J. Interferon as an alternative to purine analogues in the treatment of hairy cell leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2010; 148: 664–665.
16. Idink-Mecking C.A., Richel D.J., Vermes I. i wsp. Ex vivo evidence of lymphocyte apoptosis in hairy cell leukemia, induced by 2-chlorodeoxyadenosine treatment. *Ann. Hematol.* 1998; 76: 25–29.
17. Piro L.D., Carrera C.J., Carson D.A. i wsp. Lasting remissions in hairy-cell leukemia induced by a single infusion of 2-chlorodeoxyadenosine. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 1117–1121.
18. Robak T., Kasznicki M., Gora-Tybor J. i wsp. Randomized comparison of weekly administration and daily courses of cladribine in patients with hairy cell leukemia — updated results. *Blood* 2004; 104: abstrakt 3478.
19. Carson D.A., Leoni L.M. Hairy-cell leukaemia as a model for drug development. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2003; 16: 83–89.
20. Robak T., Korycka A., Kasznicki M. i wsp. Purine nucleoside analogues for the treatment of hematological malignancies: pharmacology and clinical applications. *Curr. Cancer Drug Targets* 2005; 5: 421–444.
21. Bastie J.N., Cazals-Hatem D., Daniel M.T. i wsp. Five years follow-up after 2-chlorodeoxyadenosine treatment in thirty patients with hairy cell leukemia: evaluation of minimal residual disease and CD4+ lymphocytopenia after treatment. *Leuk. Lymphoma* 1999; 35: 555–565.
22. Betticher D.C., Fey M.F., von Rohr A. i wsp. High incidence of infections after 2-chlorodeoxyadenosine (2-CDA) therapy in patients with malignant lymphomas and chronic and acute leukaemias. *Ann. Oncol.* 1994; 5: 57–64.
23. Sigal D.S., Sharpe R., Burian C., Saven A. Very long-term eradication of minimal residual disease in patients with hairy cell leukemia after a single course of cladribine. *Blood* 2010; 115: 1893–1896.
24. Else M., Dearden C.E., Matutes E. i wsp. Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis. *Br. J. Haematol.* 2009; 145: 733–740.
25. Else M., Ruchlemer R., Osuji N. i wsp. 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: 2442–2448.
26. Piro L.D., Ellison D.J., Saven A. The Scripps Clinic experience with 2-chlorodeoxyadenosine in the treatment of hairy cell leukemia. *Leuk. Lymphoma* 1994; 14 (supl. 1): 121–125.
27. Quach H., Januszewicz H., Westerman D. Complete remission of hairy cell leukemia variant (HCL-v) complicated by red cell aplasia post treatment with rituximab. *Haematologica* 2005; 90 (supl.): ECR26.
28. Thomas D.A., O’Brien S., Bueso-Ramos C. i wsp. Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Blood* 2003; 102: 3906–3911.
29. Ravandi F., Jorgensen J.L., O’Brien S.M. i wsp. Eradication of minimal residual disease in hairy cell leukemia. *Blood* 2006; 107: 4658–4662.
30. Malfuson J.V., Fagot T., Konopacki J., Souleau B., Cremades S., de Revel T. Which role for rituximab in hairy cell leukemia? Reflections on six cases. *Acta Haematol.* 2010; 123: 110–116.
31. Onaka T., Ozumi N., Yonezawa A., Imada K. Successful treatment of refractory hairy cell leukemia with rituximab. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 2009; 98: 1987–1989.
32. Thomas D.A., Ravandi F., Keating M., Kantarjian H.M. Importance of minimal residual disease in hairy cell leukemia: monoclonal antibodies as a therapeutic strategy. *Leuk. Lymphoma* 2009; 50 (supl. 1): 27–31.

33. Grever M.R., Zinzani P.L. Long-term follow-up studies in hairy cell leukemia. *Leuk. Lymphoma* 2009; 50 (supl. 1): 23–26.
34. Robak T. Ofatumumab, a human monoclonal antibody for lymphoid malignancies and autoimmune disorders. *Curr. Opin. Mol. Ther.* 2008; 10: 294–309.
35. Coiffier B., Lepage S., Pedersen L.M. i wsp. Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1-2 study. *Blood* 2008; 111: 1094–1100.
36. Hagenbeek A., Gadeberg O., Johnson P. i wsp. First clinical use of ofatumumab, a novel fully human anti-CD20 monoclonal antibody in relapsed or refractory follicular lymphoma: results of a phase 1/2 trial. *Blood* 2008; 111: 5486–5495.
37. Robak T. Novel monoclonal antibodies for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Curr. Cancer Drug Targets* 2008; 8: 156–171.
38. Byrd J.C., O'Brien S., Flinn I. i wsp. Safety and efficacy results from a phase I trial of single agent lumiliximab (anti-CD23 antibody) for chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2004; 104: abstrakt 2503.