

2.6. Białaczka włochatokomórkowa

Dariusz Wołowicz

2.6.1. Definicja choroby

Białaczka włochatokomórkowa (HCL, *hairy cells leukemia*) należy do nowotworów limfoidalnych wywodzących się z dojrzałych komórek B. Charakteryzuje się rozrostem komórek o typowej morfologii, zwanych komórkami włochatymi (*hairy cells*), będącymi dojrzałymi komórkami limfoidalnymi wywodzącymi się z linii B o charakterystycznej morfologii (postrzępiony obrys, nerkowate lub owalne jądro, bazofilna cytoplazma, niższy niż w typowych limfocytach B stosunek jądro-cytoplazmatyczny). Gromadzą się one w szpiku kostnym, krwi obwodowej i innych narządach limfatycznych, przede wszystkim w śledzionie, która ulega nieraz znacznemu powiększeniu. Odmianą choroby jest postać zwana wariantem białaczki włochatokomórkowej (HCL-v, *hairy cells leukemia variant*).

2.6.2. Występowanie

Stanowi ona 2–3% wszystkich białaczek u osób dorosłych, zachorowalność jest oceniana na 0,3 przypadki na 100 000 osób/rok. Występuje około 4-krotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet, średni wiek w chwili rozpoznania wynosi 52 lata [1, 2].

Etiologia choroby jest nieznaną. Sugeruje się rolę narażenia na promieniowanie jonizujące i rozpuszczalniki organiczne i zakażenie wirusem Epsteina-Barr. U wszystkich pacjentów z klasyczną postacią choroby występuje mutacja genu V600E *BRAF*, co sugeruje jej rolę w patogenezie HCL [3, 4].

2.6.3. Diagnostyka

2.6.3.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Około 25% pacjentów w chwili rozpoznania nie skarży się na żadne dolegliwości. U pozostałych występują objawy systemowe (osłabienie, ubytek masy ciała, zwyżki ciepłoty), objawy wynikające z powiększenia śledziony (ból, uczucie pełności w jamie brzusznej) i z cytopenii (objawy niedokrwistości, skaza krwotoczna, nawracające infekcje). W badaniu fizykalnym najbardziej stałym objawem, bo występującym u około 90% pacjentów, jest powiększenie śledziony. Niekiedy stwierdza się też powiększenie węzłów chłonnych, wątroby lub nacieczenie innych narządów [5, 6].

2.6.3.2. Badania laboratoryjne

Najważniejszym objawem laboratoryjnym decydującym o rozpoznaniu jest obecność we krwi obwodowej i szpiku kostnym komórek włochatych, o opisanych już cechach morfologicznych i charakterystycznych cechach immunofenotypowych. Komórek tych poszukuje się w rozmazie krwi obwodowej oraz w mielogramie, który jest często trudny do uzyskania ze względu na zwłókniały szpik i dlatego powinien być uzupełniony badaniem histopatologicznym szpiku pobranego drogą trepanobiopsji. W preparatach histologicznych barwionych hematoksyliną-eozyną komórki włochate mają charakterystyczny wygląd, określane jako jaja sadzone (*fried eggs*) ze względu na okołojądrowe przejaśnienie cytoplazmy. Dlatego też kluczowa dla prawidłowego rozpoznania jest współpraca z doświadczonym cytomorfologiem oraz hematopatologiem. U zdecydowanej większości pacjentów stwierdza się niedokrwistość, leukopenię i małopłytkowość oraz bardzo typową dla tej choroby monocytopenię. Liczba leukocytów jest niekiedy podwyższona, szczególnie w postaci HCL-v.

2.6.4. Rozpoznanie

Podstawą rozpoznania jest — jak już wspomniano — wykrycie we krwi obwodowej i/lub w szpiku kostnym komórek włochatych. Ich ocena morfologiczna w rozmazie krwi obwodowej oraz w aspiracie szpiku kostnego powinna być uzupełniona cytofluorometrycznym wykazaniem klonalności (restrykcja ekspresji łańcuchów lekkich kappa lub lambda) oraz koekspresji antygenów CD19, CD20, CD11c, CD25, CD103, CD123 oraz CD200. Ekspresja CD5, CD23, CD10, CD79b i CD27 jest niewykrywalna lub słaba [7–13]. Badanie histopatologiczne szpiku powinno się zawsze wykonywać, ponieważ pozwala ustalić stopień zajęcia szpiku przez komórki włochate oraz stopień zwłóknienia szpiku, a także wykryć ewentualne upośledzenie prawidłowej hematopoezy, które obserwuje się u około 10% pacjentów. Komórki włochate wykazują pozytywną reakcję z przeciwciałem przeciwko CD20, CD72 (DBA44), CD11c, CD25, CD103, aneksynie-1 [14], oraz VE1 reagujące z białkiem BRAF kodowanym przez gen z mutacją V600E [15, 16] (IIA). Bezpośrednie wykrywanie mutacji V600E genu *BRAF* nie jest obecnie jeszcze stosowane w praktyce klinicznej, natomiast zaleca się je w przypadkach sprawiających trudności diagnostyczne, u chorych opornych na standardowe leczenie lub u których występują częste wznovy. W tych przypadkach należy stosować metody molekularne o wysokiej czułości, takie jak

allelospecyficzna reakcja łańcuchowa polimerazy lub sekwencjonowanie nowej generacji, szczególnie gdy uzyskanie materiału o odpowiedniej zawartości komórek włóchatych napotyka trudności [8, 17] (IVA). W badaniach immunocytochemicznych typowa dla komórek włóchatych jest reakcja na aktywność fosfatazy kwaśnej odpornej na winian (TRAP, *tartrate-resistant acid phosphatase*).

Po ustaleniu rozpoznania należy wykonać badania mające na celu ocenę istotnych życiowo narządów, szczególnie pod względem ich zajęcia przez białaczkę (aktywność dehydrogenazy mleczanowej, wskaźniki funkcji wątroby i nerek). Oprócz ewentualnego wykrywania mutacji V600F genu *BRAF* za pomocą metod bezpośrednich lub barwienia immunohistochemicznego można opcjonalnie wykonać badania cytogenetyczne w kierunku klonalnych aberracji chromosomowych (stosunkowo najczęściej dotyczą one chromosomu 5, dotychczas nie wykazano jednoznacznie ich znaczenia rokowniczego) oraz określić stan mutacyjnego genów *TP53* i *IGVH* oraz typu jego rearanzacji (niekorzystne znaczenie rokownicze VH4-34) [18, 19].

Badania obrazowe nie są wymagane do dokonania wstępnej oceny stanu pacjenta w typowych sytuacjach. W szczególności palpacyjna ocena wielkości śledziony oraz ewentualnie wątroby i węzłów chłonnych jest uważana za wystarczającą do stwierdzenia ich powiększenia.

2.6.5. Diagnostyka różnicowa

W rozpoznaniu różnicowym należy przede wszystkim uwzględnić inne rozrosty limfoidalne z małych komórek B z zajęciem szpiku kostnego i krwi obwodowej oraz z powiększeniem śledziony, takie jak HCL-v, chłoniak śledzionowy strefy brzeżnej (SMZL, *splenic marginal zone lymphoma*), śledzionowy chłoniak/białaczka z komórek B, nieklasyfikowany (*splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable*), chłoniak rozlany z małych komórek B miazgi czerwonej śledziony (*splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma*), przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) i chłoniak z komórek płaszczą (MCL, *mantle cell lymphoma*). O rozpoznaniu decydują immunofenotypowe cechy komórek białaczkowych, w wątpliwych sytuacjach pomocne jest badanie w kierunku mutacji V600E genu *BRAF*.

2.6.6. Ocena zaawansowania choroby

Dotychczas nie opracowano systemów oceniania stopnia zaawansowania choroby mających zastosowanie w praktyce klinicznej ani nie stworzono opartej na nich klasyfikacji, mogącej służyć do wyboru strategii leczenia.

2.6.7. Leczenie

2.6.7.1. Leczenie pierwszej linii

Jak w każdym przewlekłym nowotworze limfoproliferacyjnym wskazaniem do leczenia jest choroba progresywna i objawowa, natomiast postaci stabilne i bezobjawowe pozostawia się pod obserwacją (strategia *wait & watch*). Celem leczenia nie jest trwałe

eradykacja klonu nowotworowego (wyleczenie), ale uzyskanie całkowitej lub co najmniej częściowej remisji choroby. Dlatego też pacjenci z bezobjawową chorobą nie powinni być leczeni, lecz obserwowani — zaleca się kontrolę lekarską co 3–6 miesięcy [7, 8] (IIA).

Zgodnie z rekomendacjami większości międzynarodowych zespołów eksperckich wskazaniem do leczenia są objawy systemowe choroby lub masywna i objawowa splenomegalia lub objawowa cytopenia (IIA). Opublikowane w ubiegłym roku rekomendacje międzynarodowego zespołu ekspertów jako wskazania do leczenia wymieniają wystąpienie jednego z następujących objawów hematologicznych związanych z chorobą: stężenie hemoglobiny (Hb) poniżej 11 g/dl, liczba płytek krwi poniżej 100 G/l, liczba granulocytów obojętnochłonnych mniejsza niż 1 G/l. Eksperci zwracają przy tym uwagę, że oczekiwanie na większy spadek parametrów krwi może pociągnąć za sobą ryzyko pogłębienia się cytopenii pod wpływem leczenia do wartości mogących stwarzać dla pacjenta zagrożenie życia [8].

Obecnie powszechnie przyjętą metodą leczenia pierwszej linii są analogi puryn: kładrybina i pentostatyna podawane w monoterapii. Brakuje badań porównujących bezpośrednio skuteczność obu tych leków, jednak dotychczasowe obserwacje i porównanie otrzymanych wyników badań wskazują, że oba pozwalają uzyskać odsetek odpowiedzi powyżej 90%, a odsetek całkowitych remisji powyżej 70%. W polskich warunkach stosuje się najczęściej kładrybinę 0,14 mg/kg/dobę w 2-godzinny wlew przez 5 dni lub 0,1 mg/dobę we wlewie ciągłym przez 7 dni lub 0,1–0,14 mg/kg podskórnie przez 5 dni lub 0,1–0,14 mg/dobę w 2-godzinny wlew raz w tygodniu przez 6 tygodni. Nie wykazano przewagi żadnego z tych schematów nad pozostałymi co do skuteczności ani toksyczności [20–27]. Pentostatynę podaje się dożylnie 4 mg/m² co 2 tygodnie przez 6 miesięcy (lub do uzyskania optymalnej odpowiedzi albo wyczerpania skuteczności). Istotnymi zaletami tego leku są możliwość podawania go podczas aktywnej infekcji oraz możliwa adaptacja dawki w trakcie trwania kuracji [28, 29] (IA).

Leki te są mielo- i immunosupresyjne, dlatego też do czasu rekonstytucji hematopoezy należy liczyć się z przejściowym pogłębieniem cytopenii i nasileniem skłonności do infekcji. Nie ma ogólnie przyjętych rekomendacji co do zapobiegawczego przyjmowania leków przeciwniebakteryjnych lub krwiotwórczych czynników wzrostu, niektórzy eksperci zalecają profilaktyczne podawanie kotrimoksazolu i acykłowiru [7, 30] (IVB). W praktyce klinicznej niekiedy stosuje się analogi puryn w skojarzeniu z rytuksymabem, lecz jak dotychczas nie udowodniono przewagi skuteczności tego skojarzenia nad analogami puryn w monoterapii.

2.6.7.2. Ocena odpowiedzi na leczenie

Jak wspomniano, celem leczenia jest uzyskanie całkowitej remisji choroby, która wiąże się z długim przeżyciem wolnym od wznowy. Ze względu na długi okres rekonstytucji hematopoezy po leczeniu kładrybiną badanie kontrolne szpiku w celu oceny wyników leczenia należy wykonać po upływie 4–6 miesięcy od jego zakończenia. U chorych leczonych pentostatyną można dokonać takiej oceny dopiero po uzyskaniu całkowitej lub prawie całkowitej normalizacji obrazu krwi obwodowej i ustąpieniu splenomegalii w badaniu fizykalnym.

Remisję całkowitą definiuje się jako: ustąpienie splenomegalii ocenianej palpacyjnie, nieobecność komórek włochatych we krwi obwodowej i w trepanobiopsji po zabarwieniu hematoksyliną-eozyną oraz uzyskanie następujących wskaźników krwi obwodowej: stężenie Hb powyżej 11 g/dl bez przetoczeń krwi, liczba granulocytów obojętnochłonnych większa niż 1,5 G/l oraz liczba płytek krwi powyżej 100 G/l. Należy zwrócić uwagę, że nie jest wymagana całkowita normalizacja morfologii krwi ze względu na długi okres rekonstytucji prawidłowej hematopoezy po leczeniu analogami puryn.

Obecnie definiuje się pojęcie całkowitej remisji z minimalną chorobą resztkową (MRD, *minimal residual disease*) lub bez niej, określanej jako obecność w szpiku kostnym komórek włochatych uwidocznionych barwieniami immunocytochemicznymi. Szczególnie przydatne są przeciwciała wykrywające zmutowaną formę BRAF, natomiast przeciwciała przeciwko aneksynie A1 mogą dawać wyniki fałszywie dodatnie z powodu ich powinowactwa również do komórek linii mieloidalnej [7]. Remisja częściowa oznacza uzyskanie obrazu krwi obwodowej jak w remisji całkowitej oraz redukcję organomegalii i nacieku szpiku kostnego przez komórki włochate o co najmniej 50%. Progresa choroby jest definiowana jako nasilenie się objawów zależnych od choroby lub zwiększenie się organomegalii o 25% bądź niezwiązane z mielosupresyjnym działaniem leków pogorszenie się wskaźników hematologicznych o 25%.

Chorobę stabilną rozpoznaje się u pacjentów niespełniających kryteriów żadnej z wymienionych kategorii. Wynika z tego, że do rozpoznania remisji całkowitej niezbędny jest wynik trepanobiopsji szpiku — wykonanie tego badania jest zalecane przez międzynarodowe gremia eksperckie u każdego chorego po zakończeniu leczenia. Może ono być zaniechane tylko w przypadkach, gdy wyniki innych, mniej inwazyjnych metod diagnostycznych pozwalają na niebudzącą wątpliwości decyzję co do dalszego postępowania (IA).

Istnieje zgodność wśród ekspertów, że pacjent po uzyskaniu remisji wymaga jedynie obserwacji do wznowy choroby bez potrzeby leczenia konsolidacyjnego lub podtrzymującego. Zalecenia *European Society for Medical Oncology* (ESMO) rekomendują — na podstawie badania Dearden i wsp. [27] i danych dotyczących związku jakości odpowiedzi z długością przeżycia wolnego od progresji — podanie pacjentom w remisji częściowej reindukującego kursu kładrybiny z rytuksymabem lub bez niego co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia pierwszej linii. Nie ma jednak dowodów na odległą skuteczność takiego postępowania, a zwłaszcza na to, że ryzyko związane z podaniem drugiego kursu analogu puryn jest zrównoważone korzyścią z uzyskania remisji całkowitej. Dlatego też decyzja o leczeniu reindukcyjnym u pacjentów, którzy uzyskali remisję częściową, powinna być podjęta indywidualnie (IIB).

2.6.7.3. Inne metody leczenia pierwszej linii

Interferon alfa, który w przeszłości należał do metod leczniczych z wyboru, może być użyteczny w leczeniu HCL u kobiet w ciąży [31] (IVB), u osób z aktywną infekcją, gdy istnieją przeciwwskazania do stosowania kładrybiny lub u pacjentów z bardzo głęboką neutropenią (< 0,2 G/l) jako próba jej poprawy przed leczeniem analogiem puryn [32, 33] (IIC). Splenektomia, w przeszłości również należąca do arsenału rutynowych metod leczniczych, może być obecnie rozważana w przypadkach znacznej i objawowej splenomegalii, gdy istnieją przeciwwskazania do podania analogu puryn, szczególnie u pacjen-

tów z niewielkim zajęciem szpiku kostnego, a także u kobiet w ciąży wymagających leczenia [7, 33] (IIC).

2.6.7.4. Leczenie nawrotu choroby

Nawrót choroby może mieć charakter wznowy morfologicznej, polegającej na izolowanym pojawieniu się komórek włochatych we krwi obwodowej i/lub w szpiku kostnym, lub wznowy hematologicznej. Wznowa hematologiczna cechuje się, oprócz pojawienia się komórek włochatych we krwi i/lub w szpiku, także nawrotem cytopenii i/lub splenomegalii, i/lub objawów systemowych choroby. Wznowa morfologiczna choroby nie jest wskazaniem do ponownego wdrożenia chemioterapii, natomiast kryteria rozpoczęcia leczenia wznowy hematologicznej są takie same jak kryteria leczenia pierwszej linii [7, 8] (IVA).

Strategia leczenia nawrotu choroby zależy od długości utrzymywania się remisji choroby. Wznowy po upływie 24 miesięcy trwania remisji mogą być leczone analogiem puryn stosowanym w poprzedniej linii z dodatkiem rytuksymabu (375 mg/m² do 8 podań co tydzień) [8, 34–36] (II/IIIB). Leczenie wznowy po upływie 60 miesięcy może być identyczne jak w poprzedniej linii. Pacjentom z wczesnymi nawrotami lub chorobą oporną należy proponować udział w badaniach klinicznych. Obecnie badaniami objęte są między innymi bendamustyna, inhibitory BRAF (wemurafenib, dabrafenib), ibrutinib i koniugaty immunotoksyn (moksetumomab pasudotoks). Pacjenci ci mogą też odnieść korzyść ze stosowania interferonu alfa, czterech 28-dniowych cykli fludarabiny 40 mg/m² przez 5 dni w skojarzeniu z rytuksymabem 375 mg/m² w pierwszym dniu oraz bendamustyny 70–90 mg/m² również w skojarzeniu z rytuksymabem [37–40] (II/IIIB). U młodszych chorych opornych na analogi puryn można rozważyć allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych [41, 42] (IVC).

2.6.8. Wariant białaczki włochatokomórkowej

Wariant białaczki włochatokomórkowej (HCL-v) różni się od postaci klasycznej HCL: cechami morfologicznymi komórek włochatych, ich immunofenotypem, obrazem kliniczno-hematologicznym i przebiegiem klinicznym. Stosunek jądro-cytoplazmatyczny komórek HCL-v jest wyższy niż w typowej postaci HCL, ich bazofilna cytoplazma tworzy wypustki w postaci kosmków, jądro jest położone centralnie i zawiera wyraźne jąderko. Reakcja TRAP jest zazwyczaj ujemna i nie występuje mutacja V600F genu *BRAF*. Badanie cytofluorometryczne nie wykrywa ekspresji CD25 ani aneksyny A1, natomiast CD11c, CD103 i HC2 mogą być niekiedy dodatnie. W obrazie klinicznym charakterystyczne są splenomegalia i wysoka limfocytoza (niekiedy przekraczająca 100 G/l), nie stwierdza się monocytopenii, natomiast szpik kostny jest łatwy do aspiracji i bogatokomórkowy.

Wskazania do leczenia są podobne jak w postaci klasycznej. Ze względu na małą skuteczność analogu puryn w monoterapii w leczeniu pierwszej linii proponuje się kładrybinę 0,15 mg/kg w dniach 1.–5. oraz rytuksymab w 8 cotygodniowych podaniach po 375 mg/m² począwszy od pierwszego dnia [35, 43, 44] (IIB).

Piśmiennictwo

1. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J. i wsp. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur. J. Cancer* 2013; 49: 1374–1403.
2. Morton L.M., Wang S.S., Devesa S.S. i wsp. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992–2001. *Blood* 2006; 107: 265–276.
3. Tiacci E., Trifonov V., Schiavoni G. i wsp. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2305–2315.
4. Pettrossi V., Santi A., Imperi E. i wsp. BRAF inhibitors reverse the unique molecular signature and phenotype of hairy cell leukemia and exert potent antileukemic activity. *Blood* 2015; 125: 1207–1216.
5. 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.
6. Kraut E. Infectious complications in hairy cell leukemia. *Leuk. Lymphoma.* 2011; 52 (supl. 2): 50–52.
7. Robak T., Matutes E., Catovsky D., Zinzani P.L., Buske C. Hairy cell leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2015; 26 (supl. 5): v100–v107.
8. Grever M.R., Abdel-Wahab O., Andritsos L.A. i wsp. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. *Blood* 2017; 129: 553–560.
9. Venkataraman G., Aguhar C., Kreitman R.J., Yuan C.M., 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: 625–630.
10. Sandes A.F., de Lourdes Chauffaille M., Oliveira C.R. i wsp. CD200 has an important role in the differential diagnosis of mature B-cell neoplasms by multiparameter flow cytometry. *Cytometry B Clin. Cytom.* 2014; 86: 98–105.
11. Pillai V., Pozdnyakova O., Charest K. i wsp. CD200 flow cytometric assessment and semiquantitative immunohistochemical staining distinguishes hairy cell leukemia from hairy cell leukemia-variant and other B-cell lymphoproliferative disorders. *Am. J. Clin. Pathol.* 2013; 140: 536–543.
12. Del Giudice I., Matutes E., Morilla R. i wsp. The diagnostic value of CD123 in B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes. *Haematologica* 2004; 89: 303–308.
13. Matutes E. Immunophenotyping and differential diagnosis of hairy cell leukemia. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2006; 20: 1051–1063.
14. Falini B., Tiacci E., Liso A. i wsp. Simple diagnostic assay for hairy cell leukaemia by immunocytochemical detection of annexin A1 (ANXA1). *Lancet* 2004; 363: 1869–1870.
15. Uppal G., Ly V., Wang Z.X. i wsp. The utility of BRAF V600E mutation-specific antibody VE1 for the diagnosis of hairy cell leukemia. *Am. J. Clin. Pathol.* 2015; 143: 120–125.
16. Andrulis 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: 1796–1800.
17. Tiacci E., Schiavoni G., Forconi F. i wsp. Simple genetic diagnosis of hairy cell leukemia by sensitive detection of the BRAF-V600E mutation. *Blood* 2012; 119: 192–195.
18. Forconi F., Sozzi E., Cencini E. i wsp. Hairy cell leukemias with unmutated IGHV genes define the minor subset refractory to single-agent cladribine and with more aggressive behaviour. *Blood* 2009; 114: 4696–4702.
19. Arons E., Suntum T., Stetler-Stevenson M., Kreitman R.J. VH4-34+ hairy cell leukemia, a new variant with poor prognosis despite standard therapy. *Blood* 2009; 114: 4687–4695.
20. Saven A., Burian C., Koziol J.A., Piro L.D. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. *Blood* 1998; 92: 1918–1926.
21. Cheson B.D., Sorensen J.M., Vena D.A. i wsp. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine via the Group C protocol mechanism of the National Cancer Institute: a report of 979 patients. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 3007–3015.
22. Robak T., Blasińska-Morawiec M., Krykowski E. i wsp. 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) in 2-hour versus 24-hour intravenous infusion in the treatment of patients with hairy cell leukemia. *Leuk. Lymphoma* 1996; 22: 107–111.

23. Robak T., Jamroziak K., Gora-Tybor J. i wsp. Cladribine in a weekly versus daily schedule for untreated active hairy cell leukemia: final report from the Polish Adult Leukemia Group (PALG) of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood* 2007; 109: 3672–3675.
24. Zenhäusern R., Schmitz S.F., Solenthaler M. i wsp. Randomized trial of daily versus weekly administration of 2-chlorodeoxyadenosine in patients with hairy cell leukemia: a multicenter phase III trial (SAKK 32/98). *Leuk. Lymphoma* 2009; 50: 1501–1511.
25. von Rohr A., Schmitz S.F., Tichelli A. i wsp. Treatment of hairy cell leukemia with cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) by subcutaneous bolus injection: a phase II study. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 1641–1649.
26. Lauria F., Cencini E., Forconi F. Alternative methods of cladribine administration. *Leuk. Lymphoma* 2011; 52 (supl. 2): 34–37.
27. Dearden C.E., Else M., Catovsky D. Long-term results for pentostatin and cladribine treatment of hairy cell leukemia. *Leuk. Lymphoma*. 2011; 52 (supl. 2): 21–24.
28. Grever M., Kopecky K., Foucar M.K. i wsp. Randomized comparison of pentostatin versus interferon alfa-2a in previously untreated patients with hairy cell leukemia: an intergroup study. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 974–982.
29. Andritsos L.A., Dunavin N., Lozanski G. i wsp. 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–e20.
30. Cornet E., Delmer A., Feugier P. i wsp. Recommendations of the SFH (French Society of Haematology) for the diagnosis, treatment and follow-up of hairy cell leukaemia. *Ann. Hematol.* 2014; 93: 1977–1983.
31. Baer M.R., Ozer H., Foon K.A. Interferon-alpha therapy during pregnancy in chronic myelogenous leukaemia and hairy cell leukaemia. *Br. J. Haematol.* 1992; 81: 167–169.
32. Habermann T.M., Andersen J.W., Cassileth P.A., Bennett J.M., Oken M.M. Sequential administration of recombinant interferon alpha and deoxycoformycin in the treatment of hairy cell leukaemia. *Br. J. Haematol.* 1992; 80: 466–471.
33. Habermann T.M., Rai K. Historical treatments of hairy cell leukemia, splenectomy and interferon: past and current uses. *Leuk. Lymphoma* 2011; 52 (supl. 2): 18–20.
34. Else M., Dearden C.E., Matutes E. i wsp. Rituximab with pentostatin or cladribine: an effective combination treatment for hairy cell leukemia after disease recurrence. *Leuk. Lymphoma* 2011; 52 (supl. 2): 75–78.
35. Ravandi F., O'Brien S., Jorgensen J. i wsp. Phase 2 study of cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukemia. *Blood* 2011; 118: 3818–3823.
36. Else M., Osuji N., Forconi F. i wsp. The role of rituximab in combination with pentostatin or cladribine for the treatment of recurrent/refractory hairy cell leukemia. *Cancer* 2007; 110: 2240–2247.
37. Seymour J.F., Estey E.H., Keating M.J., Kurzrock R. Response to interferon-alpha in patients with hairy cell leukemia relapsing after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. *Leukemia* 1995; 9: 929–932.
38. Hoffman M.A. Interferon-alpha is a very effective salvage therapy for patients with hairy cell leukemia relapsing after cladribine: a report of three cases. *Med. Oncol.* 2011; 28: 1537–1541.
39. Gerrie A.S., Zypchen L.N., Connors J.M. Fludarabine and rituximab for relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Blood* 2012; 119: 1988–1991.
40. Burotto M., Stetler-Stevenson M., Arons E. i wsp. Bendamustine and rituximab in relapsed and refractory hairy cell leukemia. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19: 6313–6321.
41. Zinzani P.L., Bonifazi F., Pellegrini C. i wsp. Hairy cell leukemia: allogeneic transplantation could be an optimal option in selected patients. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2012; 12: 287–289.
42. Kiyasu J., Shiratsuchi M., Ohtsuka R. i wsp. Achievement of complete remission of refractory hairy cell leukemia by rituximab progressing after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int. J. Hematol.* 2009; 89: 403–405.
43. Robak T. Management of hairy cell leukemia variant. *Leuk. Lymphoma*. 2011; 52 (supl. 2): 53–56.
44. Kreitman R.J., Wilson W., Calvo K.R. i wsp. Cladribine with immediate rituximab for the treatment of patients with variant hairy cell leukemia. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19: 6873–6881.