Pregledi
Reviews

LIJEČENJE LEUKEMIJE VLASASTIH STANICA KLADRIBINOM

TREATMENT OF HAIRY CELL LEUKEMIA WITH CLADRIBINE

IGOR AURER, ZDRAVKO MITROVIĆ, JASMINKA KOVAČEVIĆ-METELKO, IVO RADMAN, SANDRA BAŠIĆ-KINDA, KORALJKA GJADROV-KUVEŽDIĆ, JASMINKA JAKIĆ-RAZUMOVIĆ, KLARA DUBRAVČIĆ, SUNČICA RIES, MARIN NOLA, SILVA ZUPANČIĆ-ŠALEK, BORIS LABAR*

Deskriptori: Leukemija vlasastih stanica – farmakoterapija; Kladribin – terapijska upotreba, primjena i doziranje, neželjeni učinci; Protutumorska sredstva – terapijska upotreba, primjena i doziranje, neželjeni učinci

Sažetak. Leukemija vlasastih stanica (triholeukemija) kronična je B-limfocitna leukemija karakterizirana kloskom proliferacijom vlasastih stanica. Terapija izbora su purinski analozi, u prvom redu kladribin. Liječili smo trideset bolesnika kontinuiranom infuzijom kladribina 7 dana u dozi od 0,1 mg/kg/dan ili dvosatnom infuzijom 5 uzastopnih dana u dnevnoj dozi od 0,14 mg/kg. Remisiju je postiglo 90% bolesnika. Nakon medijana praćenja od 44 mjeseca preživljavanje je 93%, a prosječno trajanje odgovora dulje od 6 godina. Dva bolesnika nisu reagirala na terapiju, a jedna bolesnica umrla je od infekcije kratko nakon terapije. Nuspojave su najčešće bile posljedica hematološke toksičnosti, neutropenični febrilitet zabilježen je kod 23% bolesnika, dok je 20% bolesnika trebalo transfuzije eritrocita i trombocita. Naši rezultati pokazuju da je kladribin siguran i učinkovit u liječenju leukemije vlasastih stanica. Nije bilo značajnijih razlika u toksičnosti i djelotvornosti između sedmodnevne kontinuirane i petodnevne intermitentne primjene lijeka.

Descriptors: Leukemia, hairy cell – drug therapy; Cladribine – therapeutic use, administration and dosage, adverse effects; Antineoplastic agents – therapeutic use, administration and dosage, adverse effects

Summary. Hairy cell leukemia is a chronic B-cell lymphoproliferative disorder characterized by clonal proliferation of hairy cells. Treatments of choice are purine analogues, particularly cladribine. We treated thirty patients with cladribine either by continuous 7-day infusion at a daily dose of 0.1 mg/kg or by 2-h infusion for 5 consecutive days at a daily dose of 0.14 mg/kg. Remission was achieved in 90% of the patients. After a median follow-up of 44 months overall survival is 93% and time to treatment failure more than 6 years. Two patients did not respond, one patient died of infection shortly after the treatment. Side-effects resulted mainly from hematological toxicity, 23% of the patients had neutropenic fever while 20% required platelets or packed red cell transfusions. Our results show that cladribine is safe and effective in the treatment of hairy cell leukemia. There were no significant differences in toxicity and response between 7-day continuous infusion and 5-day intermittent infusions of the drug.

Liječ Vjesn 2007;129:80–83

Leukemija vlasastih stanica (triholeukemija, »hairy cell« leukemija) indolentna je leukemija B-limfocitne loze. Karakterizirana je klonskom proliferacijom malih stanica s obilnom citoplazmom i nepravilnim citoplazmatskim izdancima poput vlasi (trihociti). Osim biljega B-loze kao što je CD20, tumorske stanice izražavaju CD11c, CD25, FMC7 i CD103, dok su CD5, CD10 i CD23 negativni.[1]

Citokemijski se u njima može dokazati kisela fosfataza koja je rezistentna na inhibiciju tartaratom (tartarat-rezistentna kisela fosfataza – TRAP). Tumorske stanice mogu se naći u krvi, koštanoj srži, jetri i slezeni. Bolesnici su obično srednje ili starije životne dobi, a liječniku se javljaju zbog komplikacija pancitopenije ili splenomegalije.

Triholeukemija ne reagira dobro na kemoterapiju uobičajenu za druge indolentne limfoproliferativne bolesti. Do prije 20 godina terapija izbora bila je splenektomija, zatim interferon alfa, da bi u zadnjih petnaestak godina to postali analozi purina poput pentostatina i kladribina. Kladribin (2-klorodeoksiadenozin, 2-CdA) analog je deoksiadenozina vrlo djelotvoran u liječenju triholeukemije. Jednim ciklusom terapije postiže se povoljan odgovor u gotovo 100% bolesnika, od čega su, ovisno o kriterijima, od 50 do 95% kompletne remisije.[2–11] Ponovno liječenje učinkovito je i u bolesnika koji dožive relaps. Kladribin se najčešće primjenjuje 7 dana u kontinuiranoj intravenskoj infuziji u dozi od 0,09 mg/kg ili 0,1 mg/kg.[2–7] Takav način primjene zahtijeva hospitalizaciju bolesnika. Ambulantno se kladribin može davati u dozi od 0,14 mg/kg dnevno u dvosatnoj infuziji 5 dana uzastopno,[8,9] jednom na tjedan tijekom 6 tjedana[10] ili supkutano.[11]

Kladribin se u našoj ustanovi rutinski primjenjuje zadnjih 10 godina u terapiji bolesnika s leukemijom vlasastih stanica. U ovom radu prikazujemo rezultate takvog liječenja.

* **Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta i Kliničkog bolničkog centra Zagreb** (prof. dr. sc. Igor Aurer, dr. med.; Zdravko Mitrović, dr. med.; mr. sc. Jasminka Kovačević-Metelko, dr. med.; prim. Ivo Radman, dr. med.; Sandra Bašić-Kinda, dr. med.; dr. sc. Silva Zupančić-Šalek, dr. med.; prof. dr. sc. Boris Labar, dr. med.), **Zavod za citologiju, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb** (mr. sc. Koraljka Gjadrov-Kuveždić, dr. med.; Sunčica Ries, dr. med.), **Zavod za imunologiju, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb** (Klara Dubravčić, dipl. ing. med. biokem.), **Klinički zavod za patologiju Medicinskog fakulteta i Kliničkoga bolničkog centra Zagreb** (prof. dr. sc. Jasminka Jakić-Razumović, dr. med.; doc. dr. sc. Marin Nola, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. I. Aurer, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 14. ožujka 2006., prihvaćeno 8. prosinca 2006.

Tablica 1. *Značajke bolesnika s leukemijom vlasastih stanica liječenih kladribinom*
Table 1. *Characteristics of patients with hairy cell leukemia treated with cladribine*

	Ukupno / Total	Kratka infuzija / Short infusion	Trajna infuzija /Continuous infusion
Broj bolesnika / No. of patients	30	12	18
Dob (godine) / Age (years) medijan (raspon) / median (range)	52 (36–76)	57 (36–76)	51 (38–68)
Spol M/Ž / Sex M/F	20/10	8/4	12/6
Prethodna terapija / Previous therapy			
interferon alfa/alpha	6	2	4
interferon alfa/alpha + pentostatin	2	0	2
interferon alfa/alpha + splenektomija / splenectomy	2	1	1
pentostatin	1	0	1
rituksimab / rituximab	1	0	1
bez terapije / no treatment	18	9	9
Vrijeme od dijagnoze do kladribina (mj) / Time from diagnosis to cladribine (mo) medijan (raspon) / median (range)	5 (0–171)	8 (0–171)	3 (1–168)
Početne vrijednosti krvne slike / Blood counts at baseline			
Neutrofili / Neutrophils ($\times 10^9$/l) medijan (raspon) / median (range)	0,83 (0,03–2,81)	0,83 (0,17 – 2,61)	0,79 (0,03–2,81)
Hemoglobin (g/l) medijan (raspon) / median (range)	114 (64–157)	117 (89–157)	99 (64–144)
Trombociti / Platelets ($\times 10^9$/l) medijan (raspon) / median (range)	79 (17–175)	75 (32–139)	83 (17–175)

Bolesnici i metode

Bolesnici

Retrospektivno je identificirano 30 bolesnika koji su u razdoblju između listopada 1996. i kolovoza 2005. u KBC-u Zagreb primali kladribin zbog leukemije vlasastih stanica. Za 18 je to bila prva linija terapije, dok ih je 12 prethodno liječeno drugim metodama. Značajke bolesnika u vrijeme započinjanja terapije kladribinom prikazane su na tablici 1. Većina ih je bila citopenična, samo tri su imala povećan broj leukocita na račun brojnih vlasastih stanica u periferiji.

Dijagnoza

Dijagnoza leukemije vlasastih stanica postavljena je na temelju tipičnog izgleda stanica u aspiratu ili bioptatu koštane srži, pozitivne TRAP-reakcije i karakterističnog imunofenotipa tumorskih stanica.

Liječenje

Glavni kriterij za počinjanje terapije bila je citopenija: koncentracija hemoglobina (Hb) manja od 100 g/L ili broj neutrofila manji od $1,0\times10^9$/L ili broj trombocita (Trc) manji od 100×10^9/L, odnosno recidivne infekcije. Kod 18 bolesnika kladribin je primijenjen u bolnici kao kontinuirana infuzija u dozi od 0,1 mg/kg/dan tijekom 7 dana. Preostalih 12 primilo je lijek ambulantno u dozi od 0,14 mg/kg/dan u dvosatnoj infuziji 5 uzastopnih dana. Odluka o načinu primjene kladribina donošena je ovisno o stupnju pancitopenije, mogućnosti bolesnika da svakodnevno dolazi na liječenje i našoj mogućnosti da bolesnika hospitaliziramo. U hospitaliziranih bolesnika krvna slika je do oporavka praćena svakodnevno, a u izvanbolničkih jednom do dva puta na tjedan. Svi bolesnici su, dok su bili neutropenični, primali profilaktičku peroralnu antimikrobnu terapiju (najčešće ciprofloksacin), transfuzije krvnih pripravaka prema kliničkoj slici i vrijednostima krvne slike, a u slučaju vrućice liječeni su u bolnici empirijski antibioticima širokog spektra.

Tablica 2. *Odgovor na liječenje i učestalost ozbiljnih nuspojava*
Table 2. *Response to treatment and incidence of serious side-effects*

	Svi/All	Kratka infuzija / Short infusion	Trajna infuzija / Continuous infusion
Broj bolesnika / No. of patients	30	12	18
Neutropenični febrilitet / Neutropenic fever	7	3	4
Primili transfuzije / Transfused	6	2	4
Mučnina / Nausea	2	0	2
Smrtni ishod/ Death	1	0	1
Refraktornost na terapiju / Refractoriness to therapy	2	1	1
Relaps / Relapse	6	2	4
Dužina praćenja (mj.) / Duration of follow-up (mo) medijan (raspon) / median (range)	44 (1–103)	44 (15–82)	39 (1–103)

Promatrani ishodi

Analizirali smo toksičnost liječenja, potrebu za transfuzijama, pojavu infekcija, vrijeme potrebno za normalizaciju krvne slike, odgovor na liječenje, preživljavanje i pojavu sekundarnih tumora. Toksičnost liječenja ocjenjivali smo prema uobičajenim kriterijima.[12] Teškim nuspojavama smatrali smo one stupnja 3–5. Vrućice iznad 38,5 °C nepoznata uzroka ubrojili smo u infekcije. Vrijeme do oporavka krvne slike je razdoblje od početka liječenja do porasta hemoglobina >120 g/L, neutrofila $>1,5\times10^9$/L i trombocita $>100\times10^9$/L. Relaps je definiran kao ponovna pojava citopenije nakon postignute remisije uz prisutnost vlasastih stanica u koštanoj srži.

Statistička analiza

Rezultati su opisani deskriptivnim statističkim metodama. Krivulje trajanja najboljeg odgovora načinjene su prema Kaplan-Meierovoj metodi.[13] Za međusobnu usporedbu promatranih skupina korišten je log-rank test.[14]

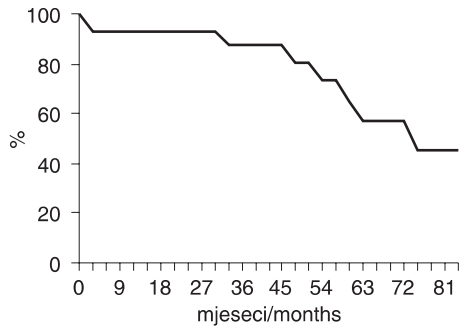
Rezultati

Toksičnost liječenja

Većini bolesnika se u roku od dva mjeseca oporavila krvna slika. Vrijeme oporavka krvne slike bilo je kraće u ambulantno liječenih bolesnika nego u onih liječenih u bolnici (7 prema 10 tjedana), ali su i početne vrijednosti hemoglobina bile više u ambulantnih bolesnika (117 prema 99 g/L). Šest bolesnika (20%) primilo je nakon terapije kladribinom transfuzije trombocita ili eritrocita. Sedam (23%) ih je hospitalizirano ili im je produljena hospitalizacija zbog infekcije. Uzrok i mjesto infekcije otkriveni su u njih četvero. Jedna bolesnica je umrla 17 dana od početka terapije od tuberkuloznog meningitisa, u drugoga je došlo do pogoršanja otprije prisutne kožne infekcije, u trećeg do egzacerbacije također odranije prisutnoga plućnog aspergiloma, dok se u četvrtog bolesnika razvila gljivična pneumonija. Kod ostalih bolesnika nije nađen uzročnik odnosno izvor infekcije. U dva bolesnika liječena kontinuiranom infuzijom kladribina javili su se mučnina i povraćanje, a jedna bolesnica je 2 mjeseca nakon terapije dobila brzu fibrilaciju atrija i dekompenzaciju srca. Bolesnici kojima je ovo bila prva linija terapije podnijeli su liječenje jednako dobro kao i već ranije liječeni.

Odgovor na liječenje

Prema uobičajenim kriterijima, povoljnim odgovorom na liječenje triholeukemije smatra se postizanje kompletne (KR) ili parcijalne remisije (PR). PR je definirana kao oporavak krvne slike (hemoglobin >120 g/L, neutrofili >1,5×10^9/L i trombociti >100×10^9/L) uz odsutnost vlasastih stanica u periferiji, dok je za KR potreban i nestanak vlasastih stanica iz koštane srži te smanjenje slezene na normalnu veličinu.[3–8] Budući da se ni bolesnici u PR ni oni u KR ne liječe do pojave relapsa, mi nismo nakon liječenja rutinski ponavljali analize koštane srži. Stoga nismo mogli razlikovati KR i PR. U trenutku pisanja rada jedan je bolesnik terapiju dobio prije manje od 3 mjeseca pa se učinak liječenja još ne može procijeniti. Remisiju je postiglo 26 od 29 bolesnika, odnosno 90%. Jedna bolesnica je umrla od infekcije ubrzo nakon početka liječenja, a dva su bila refraktorna na terapiju. U oboje je tri mjeseca nakon primjene kladribina perzistirala pancitopenija i leukemijska infiltracija koštane srži. Jedan je ušao u remisiju na rituksimab, a drugi živi s aktivnom bolešću bez terapije godinu dana. Nakon medijana praćenja od 44 mjeseca preživljavanje je 93%, a prosječno trajanje odgovora dulje od 6 godina. Do relapsa je došlo u 6 bolesnika (21%) (slika 1). Tri su ponovno liječena, sva tri kladribinom. Dva su ponovno postigla remisiju, a u trećega se nakon 4 mjeseca još nije oporavila krvna slika. Nije bilo razlike u učestalosti postizanja remisije i trajanju najboljeg odgovora između skupine bolesnika kojima ovo nije prva linija liječenja i onih koji do sada nisu liječeni (log-rank 2,33, p=0,12).



Slika 1. *Trajanje najboljeg odgovora nakon terapije kladribinom*
Figure 1. *Time to treament failure after cladribine treatment*

Sekundarni tumori

Sekundarni zloćudni tumori javili su se u dva bolesnika. U jednog je 6 godina nakon primjene kladribina dijagnosticiran metastatski karcinom prostate. Druga bolesnica je operirana zbog bazeocelularnog karcinoma noge.

Rasprava

Naši rezultati odgovaraju rezultatima drugih studija provedenih na znatno većem broju bolesnika i s duljim praćenjem. Ukupno 26 od 29 bolesnika (90%) postiglo je remisiju, a stopa relapsa nakon medijana praćenja od 44 mjeseca iznosi 21%. U istraživanju Savena i sur. na 358 bolesnika nakon jednog ciklusa kladribina primijenjenog u sedmodnevnoj kontinuiranoj infuziji (0,1 mg/kg) stopa kompletnih remisija iznosi 91% uz 7% parcijalnih remisija te stopu relapsa od 26%, nakon praćenja od blizu 6 godina.[4] Nedavno je objavljena studija na 86 bolesnika s medijanom praćenja od 9,7 godina, gdje je jednim ciklusom kladribina primijenjenog u 7-dnevnoj kontinuiranoj infuziji postignut odgovor u 100% bolesnika (79% KR, 21% PR), stopa relapsa je iznosila 36%.[5] Zanimljivo, u najvećoj multicentričnoj studiji u koju je uključeno 979 bolesnika, stopa KR je nešto niža (50% KR i 37% PR).[2]

Iako je naša studija provedena na relativno malom broju bolesnika bez mogućnosti razlikovanja KR i PR, čini se da su rezultati postignuti trajnom infuzijom kladribina slični onima postignutim intermitentnim kraćim infuzijama. Slične rezultate imali su i drugi autori koji su uspoređivali ova dva oblika liječenja,[8,9] s tim da su Robak i sur.[8] u nerandomiziranoj studiji zamijetili manju učestalost infekcija u ambulantno liječenih bolesnika.

U sve tri najveće studije, bolesnici s početnim nižim hemoglobinom i višim brojem leukocita imali su kraće trajanje najboljeg odgovora.[2–4] Također, i neki drugi činitelji poput starije dobi,[2] lošeg općeg stanja,[2] prethodne terapije pentostatinom[2] splenomegalije[4] i kraćeg trajanja bolesti[3] negativno su u pojedinim serijama utjecali na rezultate liječenja. U našoj skupini dob, vrijednosti krvne slike na početku, kao ni vrsta prethodnog liječenja nisu značajno utjecali na ishod terapije kladribinom, vjerojatno zbog malog broja bolesnika.

Najčešći terapijski pristup u bolesnika u relapsu je ponovno liječenje kladribinom. Alternativa je pentostatin, a u novije vrijeme i rituksimab. Ponovnim liječenjem kladribinom postiže se remisija u oko 90% bolesnika, uz nešto lošiji omjer KR i PR u odnosu na prvi ciklus (50–65% KR i 20–30% PR).[2–6] Svega tri naša bolesnika primila su ponovnu terapiju kladribinom, u dvojice je praćenje kraće od 5 mjeseci.

Jedan od dva naša bolesnika, koji nisu reagirali na kladribin, postigao je remisiju rituksimabom. Rituksimab je monoklonsko protutijelo usmjereno protiv antigena CD20 koje se može rabiti i u liječenju triholeukemije, budući da su vlasaste stanice CD20-pozitivne. Odgovor se postiže u 50–80% bolesnika.[15,16] Ti su rezultati slabiji od onih koji se postižu kladribinom. No, uzevši u obzir vrlo nisku toksičnost, rituksimab bi se mogao rabiti kao terapija održavanja za eradikaciju minimalne ostatne bolesti, u pancitopeničnih bolesnika lošeg općeg stanja te u kombinaciji s kladribinom.

Hematološka toksičnost liječenja triholeukemije kladribinom je prihvatljiva, posebice uzme li se u obzir da su ti bolesnici obično citopenični pri dijagnozi. Svega 20% ih je trebalo transfuzije trombocita ili eritrocita, listom oni koji su na početku bili izrazito anemični, odnosno trombocitopenični. Od sedam bolesnika u kojih se razvilo neutropenični febrilitet, samo kod troje je dokazan uzrok infekcije. To je u skladu s drugim studijama gdje također kod većine bolesnika nije dokazan uzrok febriliteta.[4–6] S obzirom na uglavnom nejasan uzrok febriliteta, korist od profilaktičke primjene antimikrobnih lijekova je dvojbena, a profilaktička primjena granulocitnog čimbenika rasta ne smanjuje učestalost neutropeničnog febriliteta.[17] Prema našim rezultatima osnovni čimbenik rizika od pojave infekcije je postojanje potencijalnog infektivnog žarišta na početku.

U dva naša bolesnika javile su se sekundarne neoplazme. S obzirom na to da su bolesnici prosječno praćeni manje od 4 godine, valja očekivati da će pojavnost sekundarnih tumora rasti. Nekoliko je istraživanja na velikom broju bolesnika s leukemijom vlasatih stanica analiziralo učestalost sekundarnih neoplazmi.[18,19] Nađena je povećana učestalost posebice solidnih tumora (prostata, kožni tumori) u odnosu na zdravu populaciju. Čini se da ta pojava nije povezana s određenom vrstom terapije, nego je posljedica biologije triholeukemije.

Zaključno, možemo reći da je kladribin djelotvoran, siguran i dobro podnošljiv lijek za liječenje leukemije vlasastih stanica. Hematološka toksičnost je veća u bolesnika koji počinju liječenje izrazito citopenični. Najčešće nuspojave su infekcije, uglavnom neutropenični febrilitet. Potrebno je dugo praćenje bolesnika s obzirom na mogućnost kasnog relapsa, no i tada se opet može uspješno primijeniti kladribin. Nema značajnije razlike u pogledu toksičnosti i djelotvornosti između sedmodnevne kontinuirane i petodnevne intermitentne primjene kladribina.

Rad je potpomognut sredstvima projekta 108007 Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske

LITERATURA

1. *Foucar K, Catovsky D.* Hairy cell leukemia. U: Jaffe ES, Hariss NL, Stein H, Vardiman JW, ur. World health organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2001, str. 138–41.
2. *Cheson BD, Sorensen JM, Vena DA i sur.* 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;16:3007–15.
3. *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;21:891–6.
4. *Saven A, Burian C, Koziol JA, Piro LD.* Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. Blood 1998; 92:1918–26.
5. *Chadha P, Rademaker AW, Mendiratta P i sur.* Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA): long-term follow-up of the Northwestern University experience. Blood 2005;106:241–6.
6. *Zinzani PL, Tani M, Marchi E i sur.* Long-term follow-up of front-line treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine. Haematologica 2004;89:309–13.
7. *Estey EM, Kurzrock R, Kantarjian HM i sur.* Treatment of hairy cell leukemia with 2-chloroxyadenosine (2-CdA). Blood 1992;79:882–7.
8. *Robak T, Blasinska-Morawiec M, Krykowski E i sur.* 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) in 2-hour versus 24-hour intravenous infusion in the treatment of patients with hairy cell leukemia. Leuk Lymphoma 1999; 22:107–11.
9. *Damasio EE, Resegotti L, Masoudi B i sur.* Five day intermittent vs seven day continuous 2-chlorodeoxyadenosine infusion for the treatment of hairy cell leukemia. A study by Italian Group for the Hairy Cell Leukemia. Recenti Prog Med 1998;89:68–73.
10. *Lauria F, Bocchia M, Marotta G, Raspadori D, Zinzani PL, Rondelli D.* Weekly administration of 2-chlorodeoxyadenosine in patients with hairy-cell leukemia is effective and reduces infectious complications. Haematologica 1999;84:22–5.
11. *von Rohr A, Schmitz SF, Tichelli A i sur.* Treatment of hairy cell leukemia with cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) by subcutaneous bolus injection: a phase II study. Ann Oncol 2002;13:1641–9.
12. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). http://ctep.cancer.gov. March 31, 2003.
13. *Kaplan E, Meier P.* Non parametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc 1958;53:457–80.
14. *Dawson B, Trapp RG.* Basic & clinical biostatistics. 3. izd. New York: McGraw-Hill; 2001, str. 218–21.
15. *Nieva J, Bethel K, Saven A.* Phase 2 study of rituximab in the treatment of cladribine-failed patients with hairy cell leukemia. Blood 2003; 102:810–3.
16. *Thomas DA, O'Brien S, Bueso-Ramos C i sur.* Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukemia. Blood 2003;102:3906–11.
17. *Saven A, Burian C, Adusumalli J, Koziol JA.* Filgrastim for cladribine-induced neutropenic fever in patients with hairy cell leukemia. Blood 1999;93:2471–7.
18. *Kurzrock R, Strom SS, Estey E i sur.* Second cancer risk in hairy cell leukemia: analysis of 350 patients. J Clin Oncol 1997;15:1803–10.
19. *Au WY, Klasa RJ, Gallagher R, Le N, Gascoyne RD, Connors JM.* Second malignancies in patients with hairy cell leukemia in British Columbia: a 20-year experience. Blood 1998;92:1160–4.