

**CASE STUDY**

## RESPON KEMOTERAPI FLUDARABINE PADA HAIRY CELL LEUKEMIA: SEBUAH LAPORAN KASUS

Renny Tandya<sup>1\*</sup>, Herwindo Pudjo Brahmantyo<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup> Universitas Brawijaya

**Corresponding author:**

Renny Tandya

Universitas Brawijaya

Email: [dr.rennytandya@gmail.com](mailto:dr.rennytandya@gmail.com)

**Article Info:**

Dikirim: 05 Januari 2023

Ditinjau: 18 Oktober 2023

Diterima: 10 November 2023

**Abstract**

*HCL is part of a rare B-cell lymphoproliferative disorder and is a subtype of Chronic Lymphocytic Leukemia. It is characterized by progressive pancytopenia, splenomegaly, and bone marrow hypercellularity. Patients often come because of abnormal complete blood count results or complications such as infection. This case report explains a case of a 41-year-old woman who had recurrent shortness of breath and cough as symptoms, where the patient had a history of acute myeloblastic leukemia (AML) with non-routine fludarabine chemotherapy. After receiving treatment and underwent further investigations in the form of peripheral blood smear and bone marrow aspiration examination, it was found that the patient had hairy cell leukemia. Fludarabine was given to the patient and it is reported to give effect partial remission (based on last bone marrow aspiration) along with pancytopenia as a clinical manifestation from myelosuppression as a side effect for long-term used fludarabine.*

**Keywords:** Hairy cell leukemia; fludarabine.

**Abstrak**

Hairy Cell Leucemia (HCL) merupakan bagian dari gangguan limfoproliferatif sel B yang langka dan merupakan subtype dari Chronic Lymphocytic Leukemia. HCL biasanya ditandai dengan pansitopenia progresif, splenomegaly, dan hiperseluler bone marrow. Pasien seringkali datang karena hasil pemeriksaan darah lengkap yang abnormal atau komplikasi seperti infeksi. Laporan kasus ini memaparkan kasus seorang wanita 41 tahun dengan gejala awal sesak napas serta batuk berulang, dimana pasien memiliki riwayat menderita acute myeloblastic leukemia-M2 (AML-M2) dengan kemoterapi fludarabine yang tidak rutin. Setelah mendapatkan perawatan dan menjalani pemeriksaan penunjang lanjutan berupa pemeriksaan apusan darah tepi dan aspirasi sumsum tulang ditemukan pasien menderita hairy cell leukemia. Pemberian kemoterapi fludarabine pada pasien diketahui memberikan efek remisi parsial (aspirasi sumsum tulang terakhir) dengan pansitopenia sebagai manifestasi klinis dari myelosupresan sebagai efek samping pada pemberian kemoterapi fludarabine jangka panjang.

**Kata Kunci:** Hairy cell leukemia; fludarabine.

## PENDAHULUAN

*Hairy Cell Leukemia* (HCL) pertama kali dikenalkan sebagai salah satu entitas patologi oleh Bertha Bouroncle dan kawan-kawan dari The Ohio State University College of Medicine pada tahun 1958.<sup>1</sup> HCL merupakan bagian dari gangguan limfoproliferatif sel B yang langka dan merupakan subtype dari Chronic Lymphocytic Leukemia. Istilah *hairy* diambil dari proyeksi sitoplasma yang seperti rambut pada permukaan membrane sel. Hingga saat ini, etiologi dari HCL masih belum diketahui. Penelitian terbaru menemukan adanya mutasi genetik pada pasien HCL. Karena penatalaksanaan yang berbeda, HCL harus dibedakan dari gangguan limfoproliferatif lainnya seperti CLL atau penyakit lain yang menyerupai HCL (*hairy cell leukemia variant* [HCL-V]).

HCL biasanya ditandai dengan pansitopenia progresif, splenomegaly, dan hiperseluler bone marrow. Kebanyakan dari HCL bersifat asimtomatik dan umumnya ditemukan secara tidak sengaja pada pemeriksaan hapudan darah tepi. Kasus ini dapat terbilang langka. Pasien umumnya datang dengan keluhan lemas jangka panjang, gejala akibat pembesaran limpa (kembung, perut terasa penuh atau nyeri), atau beberapa datang karena infeksi, namun pada kebanyakan kasus pasien didapatkan mengalami pansitopenia.<sup>5,6</sup> Laporan kasus ini memaparkan seorang wanita berusia 41 tahun yang datang dengan keluhan awal sesak napas. Pasien memiliki riwayat AML sebelumnya dan telah menggunakan Fludarabine sebagai terapi meski tidak rutin dilakukan. Fludarabine merupakan pilihan yang menarik untuk pengobatan HCL karena mekanisme kerjanya, kemampuan untuk memberikan berbagai macam efektivitas, bioavailabilitas oral yang mudah digunakan, dan spektrum toksisitas yang dipahami dengan baik. Banyak penelitian yang menjelaskan Fludarabine sebagai

pilihan terapi yang aman dan efektif untuk HCL yang kambuh/refrakter.

## ILUSTRASI KASUS

Seorang Wanita usia 41 tahun datang ke Instalasi Gawat Darurat pada November 2020 dengan keluhan sesak nafas memberat sejak 5 hari terakhir, riwayat sering sesak sebelumnya bila beraktivitas ringan atau berjalan kurang dari 100 meter, membaik dengan istirahat. Pasien juga mengeluhkan batuk berdahak sejak 10 hari terakhir. Mual tiap kali akan makan sejak 1 hari terakhir disertai muntah isi air sebanyak 2 kali dengan volume sekitar 50 cc. Perut dirasakan mengeras sejak tahun 2014. Riwayat bibir pecah-pecah terasa nyeri bila untuk berbicara. Riwayat terdiagnosis AML (*Acute Myeloid Leukemia*) sejak 2013 dan pernah mengkonsumsi hydroxyurea selama beberapa bulan, kemudian pasien tidak kontrol kembali, pernah dilakukan leukophoresis 4-5 kali selama 1 tahun pada tahun 2016 dan pasien memulai kemoterapi dengan obat fludarabine 1x30 mg, pasien menghentikan obat fludarabine selama 1,5 tahun karena merasa sering mual dan leukosit menjadi sangat rendah. Kemudian tahun 2017 dosis fludarabine diturunkan 2x5mg, dilakukan BMP (*Bone Marrow Puncture*) ulang pada tahun 2017 didapatkan hasil Hairy Cell Leukemia. Pasien rawat inap berulang setiap 2 bulan sekali hingga September 2021 untuk transfusi darah.

Pemeriksaan fisik didapatkan kesadaran compos mentis, hemodinamik secara umum baik dengan saturasi 98% oksigen NRBM. Status gizi malnutrisi dengan conjungtiva anemis, *oral thrush* pada perioral dan lingual, *kardiomegali* dan *splenomegali*.

Pemeriksaan darah lengkap pada November 2020 menunjukkan hasil darah lengkap hemoglobin 6.2 g/dL, Leukosit 2870/  $\mu$ L (Hitung jenis

0/0/82.2/8.7/9.1%), Trombosit 35.000/ $\mu$ L, dengan hasil laboratorium menunjukkan pansitopenia berulang hingga September 2021 didapatkan hemoglobin 12 g/dL, hematokrit 35,2%, MCV 100 fl, MCH 34 pg, Leukosit 1600/ $\mu$ L, Trombosit 46.000/ $\mu$ L. Pemeriksaan apusan darah tepi menunjukkan adanya eritrosit normokrom anisositosis, tear drop cell (+), fragmentosit (+), polikromasi (+), makroovalosit (+), leukosit kesan jumlah menurun, neutropenia (+), trombosit kesan jumlah menurun.

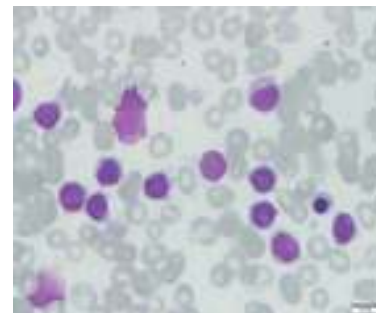
Pemeriksaan Apusan Darah Tepi pada Februari 2013 menunjukkan Eritrosit: Normokrom normositer; Leukosit: Kesan jumlah sangat meningkat, Trombosit : Kesan jumlah normal, mieloblas 95%.

Aspirasi Sumsum Tulang (*Bone Marrow Puncture*) pada Februari 2013 menunjukkan kesimpulan Leukemia Mieloblastik Akut (*AML-M2*)



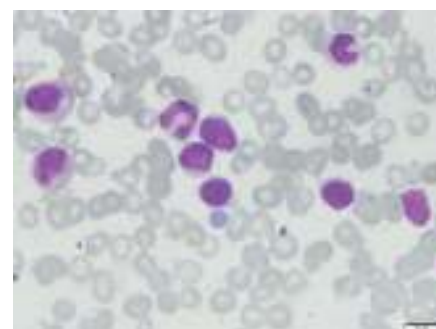
Gambar 1. Aspirasi Sumsum Tulang (Februari 2013)

Pemeriksaan Apusan Darah Tepi pada Mei 2017 menunjukkan Eritrosit : Normokrom anisositosis, polikromasi (+); Leukosit : Kesan jumlah meningkat, limfositosis didominasi oleh hairy cell 87%; Trombosit : Kesan jumlah turun.



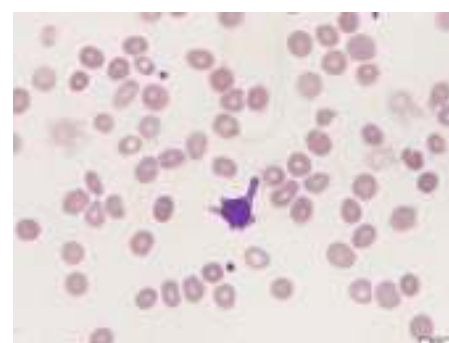
Gambar 2. Apusan Darah Tepi (Mei 2017)

Aspirasi Sumsum Tulang (*Bone Marrow Puncture*) pada Mei 2017 menunjukkan kesimpulan *Hairy Cell Leukemia*

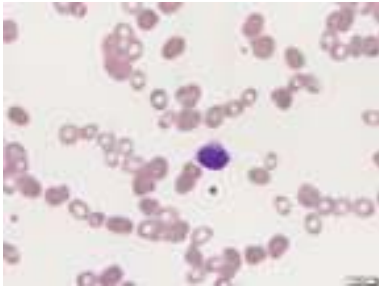


Gambar 3. Aspirasi Sumsum Tulang (Mei 2017)

Pemeriksaan Apusan Darah Tepi pada Maret 2021 menunjukkan Eritrosit : Normokrom anisopoikilositosis, eliptosit (+), makroovalosit (+), polikromasi (+), fragmentosit (+), tear drop cell (+); Leukosit : Kesan jumlah menurun, Trombosit : Kesan jumlah turun.

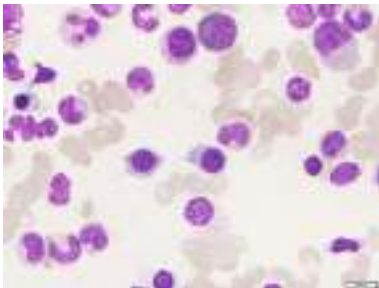


Gambar 4.1. Apusan Darah Tepi (Maret 2021)



Gambar 4.2. Apusan Darah Tepi (Maret 2021)

Aspirasi Sumsum Tulang (*Bone Marrow Puncture*) evaluasi pada Maret 2021 dengan hasil menunjukkan *Hairy cell Leukemia* remisi parsial dengan *therapy-related myelodysplasia (Suspect chemotherapy-induced)*.



Gambar 5. Aspirasi Sumsum Tulang (Maret 2021)

Pemeriksaan radiologi thoraks pada November 2020 didapatkan pneumonia yang belum dapat menyingkirkan causa viral serta cardiomegaly dan keluhan pneumonia berulang hingga Maret 2021. Tatalaksana yang diberikan selama perawatan yaitu levofloxacin 1x750 mg, NAC (*N-acetylsisteine*) 3x200 mg, nystatin drop 4x400.000 iu, GCSF (*Granulocyte colony-stimulating factor*) 1x300 mcg serta transfusi PRC (*packed red cell*) 1 labu per hari sampai dengan target Hemoglobin lebih dari 10 g/dl serta pemberian kemoterapi fludarabine 2x5 mg sebanyak 11 siklus yang dimulai kembali sejak 2017 hingga November 2020 namun pasien memutuskan tidak rutin mengkonsumsi fludarabine dikarenakan merasa terganggu dengan efek sampingnya. Setelah menghentikan fludarabine selama 4 bulan dilakukan BMP evaluasi didapatkan respon remisi parsial,

hingga penghentian selama 18 bulan didapatkan tidak adanya infeksi berulang, lien yang mulai mengecil, hemoglobin kembali normal dengan leukosit dan trombosit yang rendah serta tidak ada riwayat rawat inap berulang untuk mendapat transfusi darah selama 8 bulan terakhir.

## DISKUSI

HCL adalah malignansi yang bersifat kronis yang berasal dari sel limfosit B yang telah *mature* dengan proyeksi sitoplasma seperti rambut pada membran selnya. HCL melibatkan darah perifer, dan menginfiltrasi sumsum tulang belakang serta pulpa merah limpa (*splenic red pulp*). Pada apusan darah tepi, sel leukemia dapat diidentifikasi sebagai sel mononuclear dengan sitoplasma basofilik dan pada permukaan sitoplasmanya dikelilingi proyeksi menyerupai rambut yang banyak.

Hingga saat ini patogenesis dari HCL sendiri masih belum diketahui. Mutasi gen BRAF V600E sering dikaitkan dengan pathogenesis HCL. Mutasi gen BRAF V600E sebelumnya memang telah diketahui sering ditemukan pada tipe kanker lain seperti melanoma (50%), *papillary thyroid cancers* (40-60%), kanker kolorektal (8-10%), *langerhans cell histiocytosis* (57%) dan lebih jarang pada karsinoma paru non-sel kecil dan kanker ovarium.<sup>7</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Tiacci dkk (2011) melaporkan dari 47 pasien HCL ditemukan adanya mutasi gen BRAF pada semua pasien, sedangkan mutasi gen BRAF ini tidak ditemukan pada 195 pasien dengan limfoma sel B perifer atau leukemia lain seperti *splenic marginal zone lymphoma* (SMZL). Mutasi gen BRAF ini merupakan jenis mutasi *missense* dalam *B-raf proto-oncogene* (BRAF gene) yang terdiri dari 18 exon. Mutasi ini terjadi

dalam exon 15 pada posisi 1799, dimana thymine dan adenine tertukar menyebabkan valine (V) digantikan oleh *glutamic acid* (E) pada kodon 600 protein BRAF. Mutasi ini menyebabkan peningkatan aktivasi konstitusi dari BRAF kinase, sebuah *serine-threonine protein kinase* yang terlibat dalam RAS-RAF-MEK-ERK dan jalur sinyal *mitogen-activated protein kinase*, yang meregulasi kelangsungan hidup sel, proliferasi, dan diferensiasi sel.

HCL merupakan subtype dari limfoma Non-Hodgkin (NHL) yang jarang ditemui. Estimasi insiden tahunan HCL kurang dari 1,0 per 100000 kasus per tahunnya pada kedua gender. Kasus HCL diperkirakan hanya mencapai 2% dari seluruh kasus leukemia dimana 8%-nya merupakan kasus penyakit limfoproliferatif sel T dan sel B yang *mature*. Insiden HCL diperkirakan sekitar 2,9 hingga 4,7 per satu juta orang tiap tahunnya, dimana laki-laki mendominasi dengan rasio 4:1. Kejadian HCL dilaporkan lebih sering terjadi pada pasien usia tua. Penelitian di Amerika melaporkan 36-42% kasus ditegakkan pada pasien usia 65 tahun keatas. Di Eropa, prevalensi HCL ditemukan sekitar 4.387 kasus dengan estimasi kasus baru HCL sekitar 1.417 kasus pada tahun 2013, dengan angka insiden kasar sekitar 0,28 per 100.000 orang per tahunnya. Sementara di Perancis, diestimasi terdapat sekitar 304 kasus baru pada tahun 2018, dimana HCL mewakili 1,3% dari total malignansi kronis oleh sel B dewasa. Data dari Swedish National Cancer Registry menunjukkan usia median saat diagnosis ditegakkan adalah 62 tahun dan 25% pasien berusia lebih dari 75 tahun. Penelitian dari Israel melaporkan rerata usia saat diagnosis ditegakkan adalah 57 tahun (rerata usia untuk perempuan adalah 62 tahun, sedangkan laki-laki 56 tahun).

Hampir seperempat dari pasien bersifat

asimptomatik secara klinis dan umumnya dirujuk ke ahli hematologi karena penemuan hasil laboratorium darah lengkap yang tidak normal. Meski demikian, tak jarang pasien dengan HCL datang dengan gejala klinis seperti lemas dan dispneu akibat anemia, keluhan mudah memar atau perdarahan mukokutaneus akibat trombositopenia, dan infeksi akibat granulositopenia. Pada pemeriksaan fisik pasien umumnya akan ditemukan splenomegaly masif yang hampir ditemukan pada 90% pasien. Menurut guideline dari *British Society for Haematology* (BSH), penegakan diagnosis dapat dilakukan dengan pemeriksaan apusan darah tepi, yang menunjukkan gambaran sel limfosit berukuran sedang dengan nukleus oval atau melengkung (seperti ginjal) dengan kromatin yang *ground-glass like*, homogen, dan tidak terlalu bergumpal dibanding limfosit pada umumnya. Nukleolus umumnya tidak terlihat. Sitoplasma yang besar dan berwarna biru pucat, dengan proyeksi seperti rambut disekeliling sitoplasma. Selain pemeriksaan apusan darah tepi, dapat dilakukan aspirasi sumsum tulang, yang kadang sulit untuk dilakukan karena fibrosis pada sumsum tulang akibat infiltrasi sel berambut (*hairy cells*). Selain hal diatas, penegakan diagnosis dapat dilakukan dengan melakukan pemeriksaan profil immunophenotypic menggunakan antibody monoclonal anti-sel B seperti CD19, CD20, CD22, CD11c, CD103, CD25, CD123, TBX21 (TBET), Annexin A1, FMC7, CD200 dan cyclin D1. Hal ini sesuai dengan guideline ESMO yang menggunakan pemeriksaan apusan darah tepi dan immunophenotypic untuk menegakkan diagnosis. Pada kasus ini, pasien adalah seorang wanita berusia 41 tahun yang datang dengan keluhan sesak napas disertai batuk berdahak berulang dengan perut yang mengeras. Pasien memiliki riwayat penyakit (*acute*



*myeloblastic leukemia*) AML-M2 pada tahun 2014 dan menggunakan kemoterapi fludarabine sejak tahun 2017. Pada pemeriksaan tanda tanda vital terakhir didapatkan kesadaran baik, terdapat peningkatan respiratory rate menjadi 21x/menit, dan penurunan SpO<sub>2</sub> menjadi 97% pada *room air*. Pada setiap pemeriksaan fisik hampir selalu ditemukan konjungtiva anemis, oral thrush pada perioral dan lingual yang terasa nyeri, dan splenomegali schuffner 4/8 tanpa disertai nyeri. Penelitian yang dilakukan oleh Chatterjee dkk (2008) dengan sampel 15 pasien HCL melaporkan bahwa didapatkan splenomegali pada seluruh pasien (100%), lemas (60%), dan demam (67%). Keluhan lain yang juga ditemukan adalah pucat, penurunan berat badan, ekimosis, palpable purpura, arthralgia atau nyeri perut, hepatomegali, limfadenopati, dan infeksi.<sup>19</sup> Penemuan ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di India yang dikutip oleh Karoopongse dkk (2010), dimana dari 15 kasus yang dilaporkan, presentasi klinis yang paling sering ditemui adalah splenomegaly, lemas, dan hepatomegaly.

Pada kasus dilakukan pemeriksaan darah lengkap sebanyak 4x dan didapatkan kesimpulan pansitopenia berulang dimana kadar hemoglobin terendah mencapai 6,2 g/dL, hematokrit terendah 18,3%, MCV 83 fl, MCH 29 pg, dan trombosit terendah 35.000/ $\mu$ L pada bulan November 2020. Penurunan kadar leukosit terendah yaitu 1.600/ $\mu$ L dengan nilai neutrophil absolut sebesar 910 pada bulan Juli 2021. Pemeriksaan apusan darah tepi dan aspirasi sumsum tulang pada bulan Mei 2017 menunjukkan kesan leukositosis yang didominasi oleh *hairy cell* sebanyak 87%. Pemeriksaan apusan darah tepi dan aspirasi sumsum tulang evaluasi dilakukan pada bulan Maret 2021 dengan kesan penurunan leukosit dan trombosit pada apusan darah

tepi dan *hairy cell leukemia* remisi parsial pada aspirasi sumsum tulang. Pansitopenia merupakan salah satu gejala klasik pada HCL. Pada kasus HCL, pasien seringkali datang akibat sitopenia. Pada pemeriksaan apusan darah tepi cenderung akan menunjukkan limfosit dengan sitoplasma yang besar dan proyeksi sitoplasmik yang kecil. Pada pemeriksaan aspirasi sumsum tulang umumnya akan menunjukkan sel limfosit dengan ukuran kecil hingga sedang, nukleus berbentuk oval atau seperti kacang, homogen, kromatin yang sedikit, nukleolus yang kecil atau tidak ada, dengan sitoplasma yang besar, basofilik, dengan atau tanpa proyeksi rambut. Dalam penegakan diagnosis untuk membedakan HCL dari HCL-V dan *splenic marginal zone lymphoma* perlu dilakukan pemeriksaan lain seperti pemeriksaan immunophenotype atau annexin A1. Annexin A1 adalah marker yang paling spesifik untuk membedakan HCL dari HCL-V dan *splenic marginal zone lymphoma* (SMZL), dimana pada HCL, annexin A1 akan bernilai positif namun negative pada HCL-V dan SMZL. Pemeriksaan immunophenotype akan menunjukkan hasil positif untuk CD25+ dan CD103+ yang tidak ditemukan pada HCL-V, namun CD25+ dapat ditemukan positif atau negative pada SMZL. Selain itu, CD123 seringkali ditemukan positif pada HCL dan negative pada HCL-V. Pada kasus ini tidak dilakukan pemeriksaan immunophenotype. Diagnosis *hairy cells leukemia* ditegakkan melalui pemeriksaan apusan darah tepi dan aspirasi sumsum tulang.

Selain lemas dan keluhan perut mengeras, pasien juga memiliki riwayat batuk dan sesak napas berulang yang kadang disertai dengan demam. Sehingga pada pasien dilakukan pemeriksaan radiologi thoraks sebanyak tiga kali dalam waktu yang berbeda dan didapatkan gambaran pneumonia dan hasil RT-PCR swab nasooropharynx SARS-

COVID negative. Infeksi merupakan salah satu masalah klinis yang sering terjadi pada pasien dengan HCL, yang kadang dapat berkembang menjadi suatu kondisi yang mengancam nyawa. Sebelum ditemukannya interferon dan purine nucleosides sebagai terapi HCL, komplikasi infeksi pada pasien HCL adalah yang sering terjadi. Infeksi dapat melibatkan bakteri gram-positif atau gram-negatif, aspergillus, atau infeksi jamur lainnya. Terjadinya komplikasi infeksi sering dikaitkan dengan kondisi neutropenia pada pasien HCL. Selain neutropenia, pasien HCL juga mengalami penurunan monosit, sel dendritic, dan sel *natural killer*. Pada beberapa kasus HCL dapat terjadi perubahan mekanisme pertahanan tubuh akibat terapi splenektomi. Beberapa penelitian melaporkan bahwa kejadian infeksi berat pada kasus HCL berkaitan dengan kondisi neutropenia. Penelitian yang dilakukan oleh Teodorescu dkk (2010) menggunakan data dari Danish Pathology Registry (DPR) didapatkan infeksi yang sering terjadi didefinisikan sebagai pneumonia dan bakteremia. Dari penelitian tersebut didapatkan risiko pasien HCL menderita infeksi pada tahun pertama diagnosa ditegakkan memiliki RR 8,04 (95% confidence interval (CI) 4,99-12,95) dan sebesar 1,17 (95% CI 0,71-1,94) pada tahun-tahun berikutnya. Penelitian lain yang dilakukan oleh Barton dkk (2018) tentang infeksi bakteri *Listeria monocytogenes* pada pasien HCL seringkali tidak terdeteksi karena memiliki gejala layaknya gastroenteritis pada umumnya. Komplikasi berupa bakteremia, meningitis, bahkan hingga kematian dapat terjadi bila infeksi tidak segera tertangani.

HCL dapat dikategorikan sebagai malignansi hematologi yang memiliki prognosis yang baik. Sebelum terapi HCL ditemukan, median kelangsungan hidup pasien hanya sampai 4 tahun,

dimana kebanyakan pasien meninggal akibat komplikasi dari sitopenia, terutama perdarahan dan infeksi. Namun seiring perkembangan teknologi dan terapi, beberapa penelitian retrospektif melaporkan terdapat 85% pasien dengan median angka kelangsungan hidup-bebas kekambuhan hingga 15 tahun.<sup>2</sup> Di Eropa, khususnya Belanda, angka kelangsungan hidup dalam 10 tahun mengalami peningkatan pada grup usia 60-69 tahun yaitu dari 82% (tahun 1989-1993) menjadi 95% pada periode 2001-2015. Indikasi pemberian terapi pada kasus HCL adalah adanya splenomegali simptomatik, kondisi sitopenia (hemoglobin <10g/dL, trombosit <100x10<sup>9</sup>/L, neutrophil <1x10<sup>9</sup>/L), serta adanya infeksi berat. Menurut beberapa ahli, monositopenia berat juga dapat menjadi indikasi pemberian terapi, meski pada pasien asimtomatik, hal ini dilakukan karena tingginya risiko infeksi oportunistik. Pada pasien asimtomatik dilakukan observasi dimana dilakukan re-evaluasi pemeriksaan klinis dan analisis darah setiap tiga bulan selama tahun pertama diagnosis ditegakkan, kemudian dilanjutkan setiap enam bulan pada tahun-tahun berikutnya.

Terapi lini pertama pada pasien HCL adalah purine analog, dimana cladribine (2-*chlorodeoxyadenosine* (2-ClDA) dan pentostatin (2-*deoxycoformycin* (DCF) dapat diberikan sebagai terapi awal untuk pasien HCL yang simptomatik dengan keadaan umum yang baik. Purine analog pertama kali dikenalkan sebagai terapi HCL pada tahun 1980. Purine analog memiliki kemampuan remisi total yang tinggi, namun juga memiliki risiko kekambuhan yang cukup tinggi. Cladribine memiliki risiko kekambuhan sebesar 30%, sedangkan pentostatin sekitar 44%. *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) guideline juga merekomendasikan terapi lini pertama dengan

menggunakan pentostatin atau cladribine. Dimana pentostatin dapat diberikan dengan interval 2 minggu selama 6 bulan atau lebih, sedangkan cladribine umumnya diberikan single 5-7 hari siklus terapi. Terapi lini kedua diberikan kepada pasien yang relaps atau pasien HCL refraktori dan disesuaikan dengan kualitas dan durasi remisi terhadap terapi sebelumnya. Untuk pasien dengan respon komplit yang mengalami relaps setelah 1 tahun atau lebih dari terapi awal, NCCN merekomendasikan menggunakan jenis PNA yang sama atau jenis lain dengan terapi sebelumnya dengan atau tanpa dikombinasikan dengan rituximab. Untuk pasien yang dengan respon komplit yang mengalami relaps dalam 1 tahun setelah terapi pertama, atau untuk pasien yang tidak menunjukkan respon komplit terhadap terapi awal, pilihan terapi lini kedua dapat diberikan terapi dengan PNA jenis lain dari terapi awal dengan atau tanpa rituximab, rituximab saja, dan IFN- $\alpha$ .

Fludarabine adalah derivat halogenated deoxyadenosine yang merupakan pilihan terapi yang diberikan pada kasus CLL. Seperti halnya purine analog lainnya, fludarabine bekerja memasuki sel melalui system nucleoside transporter (NT) yang berbeda dari purine analog lainnya. Namun, karena NT hanya menerima bentuk yang telah mengalami defosforilasi, sebelum fludarabine memasuki sel, bentukan fludarabine (FA-DM) mengalami defosforilasi dalam plasma terlebih dahulu oleh ecto-5'-NT. Kemudian fludarabine (FA) dapat memasuki sel melalui beberapa NT, diantaranya hENT1, hENT2, hCNT2, hCNT3. Setelah berada di dalam sel, fludarabine dikonversi oleh dCK atau dGK menjadi bentuk trifosfatnya, yang merupakan metabolit aktif yang dibutuhkan karena sifatnya yang sitotoksik. Akumulasi metabolit ini menghambat proses yang terlibat dalam sintesis DNA dan RNA,

memodulasi apoptosis, dan mengambil alih kontrol siklus sel atau jalur sinyal transduksi.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Gerrie dkk (2012) kepada 15 pasien HCL yang diberikan fludarabine, setelah melakukan *follow-up* selama 35 bulan, didapatkan tingkat progression-free survival (PFS) 5 tahun sebesar 89%, angka overall survival sebesar 83%, dan tingkat kekambuhan yang rendah, yaitu sekitar 7%. Hasil ini dinilai dapat memberikan harapan bahwa fludarabine dapat menjadi pilihan terapi bagi pasien yang mengalami kekambuhan atau pada pasien yang kurang merespon dengan penggunaan cladribine dan pentostatin. Pada beberapa kasus, penggunaan purine analog dikombinasikan dengan rituximab (antiCD20), dimana CD20 adalah protein transmembrane non-glycosylated dengan fungsi kanal kalsium, yang mungkin terlibat dalam regulasi dan proliferasi sel B normal dan seringkali diekspresikan oleh sel tumor yang berasal dari limfosit B. Penggunaan rituximab sebagai terapi tunggal hanya memberikan cost recovery rate (CRR) sebesar 10-60%. Namun kombinasi rituximab dengan purine analog dapat meningkatkan CRR hingga 100%.<sup>7</sup> Respon kemoterapi Fludarabine pada pasien ini menunjukkan remisi parsial setelah dikonsumsi selama 3 tahun meskipun pasien tidak rutin konsumsi fludarabine dikarenakan efek samping pansitopenia, hingga Mei 2022 kondisi pasien terkontrol, tidak didapatkan keluhan infeksi berulang serta hasil pemeriksaan darah lengkap yang cukup terkontrol yang sesuai dengan beberapa penelitian didapatkan overall survival sebesar 83%.

Pada beberapa penelitian sebelumnya telah dilaporkan respon respon kemoterapi Fludarabine pada pasien HCL. Gerrie dkk.<sup>1</sup> menerbitkan analisis retrospektif terhadap 15 pasien dengan HCL yang



kambuh atau refrakter setelah berbagai upaya pengobatan sebelumnya, termasuk setidaknya satu analog purin lainnya. kemudian diobati dengan fludarabine 40 mg/m<sup>2</sup> per hari secara oral selama lima hari berturut-turut yang dikombinasikan dengan injeksi rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> secara intravena pada hari pertama. Obat ini diberikan setiap 28 hari selama empat siklus. Tanpa menilai kedalamannya, dari respon yang diberikan pada sebagian besar kasus, penulis melaporkan hasil dapat ditoleransi dengan baik, aman dan efektif. Setelah masa tindak lanjut rata-rata 35 bulan, terdapat 14 pasien bebas perkembangan. Kelangsungan hidup bebas perkembangan selama 5 tahun adalah 89%, kelangsungan hidup secara keseluruhan adalah 83%, dan tingkat kekambuhan adalah 7%. Hasil ini mungkin menyarankan rejimen kombinasi fludarabine dan rituximab sebagai pilihan terapi untuk pasien dengan HCL yang kambuh atau refrakter. Selanjutnya Lee dkk melaporkan penggunaan 8 siklus fludarabine (25 mg/m<sup>2</sup>) pada hari 1 hingga hari 5 dan rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) pada hari 1 menunjukkan respon terapi berupa hilangnya sel-sel rambut dari darah tepi diamati satu hari setelah pemberian pertama terapi kombinasi rituximab dan fludarabine. Selama terapi ini, toksisitasnya minimal dan tidak ada episode infeksi yang teramati. Setelah 8 siklus pengobatan kombinasi, dilakukan aspirasi sumsum tulang dan tidak ditemukan sel rambut. Pasien mengalami remisi lengkap yang berlanjut hingga 35 bulan. Sementara itu vata tentang penggunaan fludarabine pada varian HCL dengan cara yang sebanding dengan HCL klasik terbatas. Dalam HCL klasik, fludarabine tidak dapat diandalkan seperti pentostatin. Menurut Matutes dkk. hanya satu dari 3 pasien dengan varian leukemia sel rambut yang diobati dengan fludarabine mencapai

respons parsial

Efek samping yang dapat ditimbulkan oleh purine analog, terutama fludarabine selain mual, muntah, dan rambut rontok adalah efek myelosupresan. Myelosupresan adalah salah satu efek dari penggunaan terapi fludarabine yang perlu diperhatikan. Meski dikatakan sebagai terapi yang efektif untuk limfoma folikular, paparan fludarabine dampak memberikan dampak negative terhadap mobilisasi sel punca serta dapat meningkatkan resiko terjadinya sindrom myelosupresan dan acute myelogenous leukemia (t-MDS/AML). Efek dari fludarabine tidak hanya mengenai sel kanker saja, melainkan sel yang normal. Fludarabine menghambat proses perbaikan dan proliferasi pada sel normal. Analisis terhadap leukosit tumor dan normal setelah terpapar fludarabine menunjukkan kematian sel yang signifikan pada kedua jenis sel dan sejalan dengan jumlah kerusakan DNA. Kombinasi fludarabine dengan agen pengrusak DNA seperti cyclophosphamide dan mitoxantrone dapat meningkatkan risiko kerusakan DNA bahkan hingga kerusakan pada sel progenitor pada sumsum tulang. Waterman dkk (2012) melaporkan bahwa dosis kumulatif fludarabine > 150mg/m<sup>2</sup>, atau lebih dari dua siklus regimen fludarabine, mitoxantrone, dan dexamethasone (FND) dapat mengakibatkan meningkatnya resiko t-MDS/AML dengan resiko yang lebih besar pada dosis > 500mg/m<sup>2</sup>. Namun hal ini bertolak belakang dengan hasil penelitian Sacci dkk (2008) yang melaporkan tidak terdapat hubungan yang signifikan secara statistic antara fludarabine dengan t-MDS/AML. Penelitian lain menemukan sebanyak 234 pasien CLL yang diberikan regimen fludarabine, cyclophosphamide, dan rituximab (FCR), didapatkan sebanyak 12 pasien (5,1%) mengalami t-MDS/AML pada median waktu 2,7

tahun (rentang waktu 1,1-7,8 tahun). Kondisi sitopenia karna efek myelosupresan ini dapat mengakibatkan komplikasi infeksi. Infeksi yang paling dijumpai pada penggunaan terapi fludarabine adalah infeksi saluran pernapasan bagian atas dan demam. Selain itu, terdapat beberapa laporan mengenai infeksi oportunistik yang melibatkan pneumonia *Pneumocystis carinii* dan infeksi *Listeria monocytogenes*. Beberapa penelitian mencurigai penurunan jumlah limfosit T (terutama CD4+) dapat berkontribusi pada peningkatan kejadian infeksi terkait penggunaan terapi fludarabine. Dikarenakan efek samping jangka panjang berupa imunosupresan, pemberian antibiotic profilaksis direkomendasikan untuk menghindari pneumonia oleh *pneumocytis carinii*. Selain myelosupresan, penelitian Myint dkk (1995) yang dikutip oleh Hancock (2003) melaporkan bahwa 12 dari 52 pasien B-CLL yang mendapatkan terapi fludarabine, menderita autoimmune haemolytic anaemia (AIHA).

Selain purine analog dan rituximab, terapi lain bagi pasien HCL adalah Interferon alpha (IFN- $\alpha$ ) dan splenektomi. IFN- $\alpha$  dapat diberikan pada pasien hamil, pasien rawat inap dengan neutropenia berat (neutrophil  $<0,2 \times 10^9/L$ ) dan/atau infeksi aktif yang tidak terkontrol. Splenektomi jarang dilakukan, indikasi melakukan splenektomi bila terdapat splenomegali yang besar (10 cm dibawah batas costal) dimana terdapat infiltrasi sumsum tulang tingkat rendah. Splenektomi juga dapat menjadi pilihan bagi pasien hamil.<sup>26</sup> Terapi suportif lain yang dapat diberikan antara lain *granulocyte colony-stimulating factor* dan antimicrobial untuk mencegah pasien jatuh ke dalam kondisi infeksi yang dapat mengancam nyawa. Granulocyte colony-stimulating factor direkomendasikan untuk mencegah neutropenia  $<0,5 \times 10^9/L$ . Namun pemberian G CSF

ini masih menjadi kontroversi karena dinilai tidak memberikan perubahan yang signifikan secara klinis. Antimicrobial yang diberikan bersifat profilaksis berupa co-trimoxazole 960mg tiga kali per minggu dan acyclovir 200mg tiga kali sehari hingga jumlah hitung limfosit meningkat menjadi  $>1 \times 10^9/L$  untuk mencegah infeksi pneumokistik dan reaktivasi herpes. Profilaksis ini dapat diberikan seminggu setelah purine analog diberikan untuk mengurangi reaksi alergi kulit.<sup>13</sup> Selain terapi suportif, asupan nutrisi pasien juga harus diperhatikan. Pada kasus, tidak diberikan acyclovir, namun diberikan antibiotik berupa levofloxacin dan ceftriaxone disaat yang berbeda. Pada kasus juga diberikan terapi simptomatik berupa N-asetylsistein untuk keluhan batuk, *nystatin drops* untuk keluhan oral thrush, transfusi PRC (*packed red cell*) sebanyak 1 labu per harinya hingga hemoglobin  $>10g/dL$ . Pada kasus ini, terapi fludarabine untuk sementara ditunda hingga kondisi pasien stabil.

Pemeriksaan laboratorium yang dievaluasi setelah pemberian fludarabine yaitu darah lengkap, apusan darah tepi, pada BMP tidak didapatkan sel berbulu yang beredar, dan pada pemeriksaan fisik didapatkan resolusi splenomegaly.

Kriteria respon komplit (CR) adalah hilangnya gambaran HCL yang ditentukan oleh pewarnaan non immunologis, termasuk pewarnaan apusan darah dan aspirasi sumsum tulang dengan noda Wright, dan pewarnaan spesimen biopsi sumsum tulang dengan hematoxylin dan eosin. Kriteria tambahan termasuk resolusi organomegali pada pemeriksaan, adenopati (sumbu pendek  $\leq 2$  cm), dan sitopenia untuk jumlah neutrofil minimal 1,5/nL; kadar hemoglobin minimal 11 sampai 12 g/dL; dan trombosit setidaknya 100/nL. Jika pencitraan digunakan, sumbu panjang limpa harus berukuran tidak lebih dari 17 cm atau

berkurang lebih dari 25%. Kriteria remisi parsial (PR) termasuk pemenuhan kriteria CR atau setidaknya pengurangan 50% hepatosplenomegali yang teraba, jumlah sel HCL yang beredar, jumlah diameter tegak lurus kelenjar getah bening, dan setidaknya 50% peningkatan sitopenia. PR dengan resolusi hitungan normal ke level CR sering dianggap sebagai *Good Partial Remission* (GPR), atau remisi hematologi.

Untuk pasien yang menerima transfusi darah, kadar hemoglobin 9.0 g/dL konsisten dengan PR. CR atau PR tidak dapat ditentukan 4 minggu setelah transfusi yang terakhir atau setelah pemberian GCSF atau eritropoietin. Selain itu didapatkan peningkatan 50% jumlah sel darah normal yang berlangsung setidaknya 4 minggu untuk PR atau CR. Sitopenia karena pengobatan HCL dapat disebabkan oleh toksisitas yang berkepanjangan, sehingga pasien tanpa *Minimal Residual Disease* (MRD), termasuk hasil negatif dari *flow-cytometri* aspirasi sumsum tulang dianggap sebagai CR. Namun, adenopati residual dapat menunjukkan sebagai sisa HCL pada pasien tanpa MRD, biopsi kelenjar getah bening mungkin diperlukan untuk menentukan respons pada pasien.

Menurut beberapa penelitian didapatkan rata-rata tindak lanjut hingga 35 bulan (kisaran 10-80 bulan) setelah pemberian Fludarabine dengan Rituximab, 14 pasien dengan *progression-free survival* tanpa terapi lebih lanjut, sedangkan 1 pasien dengan penyakit berulang 31 bulan setelah pemberian Fludarabine dengan Rituximab. Untuk seluruh kelompok, 5 tahun *progression-free survival* dan kelangsungan hidup secara keseluruhan masing-masing adalah 89% dan 83%, Median tindak lanjut adalah 35 bulan, mengingat durasi respons yang panjang yang terlihat setelah analog purin terapi untuk HCL, bahkan dalam pengaturan kambuh.

Namun, 5 pasien sudah memiliki durasi yang lebih lama. Kekambuhan dalam 5 tahun pada penelitian kohort sebesar 7% (0 yang menggunakan Fludarabine dan Rituximab sebagai terapi lini kedua, 7% digunakan sebagai terapi lini ketiga hingga keenam).

## KESIMPULAN

HCL merupakan bagian dari gangguan limfoproliferatif sel B yang langka dan merupakan subtype dari Chronic Lymphocytic Leukemia. Manifestasi klinis HCL seringkali tidak terdeteksi, pasien umumnya datang dengan hasil pemeriksaan darah yang abnormal. Pada kasus ini, pasien mengalami pansitopenia, hal ini dapat terjadi akibat dari infiltrasi HCL pada sumsum tulang ataupun sebagai efek samping terapi fludarabine yang pasien jalani sebagai pengobatan AML yang berkembang menjadi HCL. Penegakan diagnosis HCL memerlukan pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan apusan darah tepi atau aspirasi sumsum tulang untuk melihat morfologi *hairy cells*. Efek samping yang dapat ditimbulkan oleh purine analog, terutama fludarabine selain mual, muntah, dan rambut rontok adalah efek myelosupresan. Dari data penelitian, *follow-up* pemberian fludarabine selama 35 bulan, didapatkan tingkat *progression-free survival* (PFS) 5 tahun sebesar 89%, angka overall survival sebesar 83%, dan tingkat kekambuhan yang rendah. HCL merupakan malignansi haematologi dengan prognosis yang baik sehingga penegakan diagnosis yang tepat dapat menurunkan risiko komplikasi pada pasien, yang dapat mengganggu kualitas hidup atau bahkan dapat membahayakan nyawa pasien.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada seluruh peserta penelitian, peserta praktik dokter umum, staf di RSUD dr. Saiful Anwar, serta kepada pasien yang bersedia dijadikan objek observasi.

## DAFTAR RUJUKAN

- Wazir, H., Wazir, A., Wazir, P., & Khan, H. S. A Case of Hairy Cell Leukemia.
- Else, M., Dearden, C. E., Matutes, E., Garcia-Talavera, J., Rohatiner, A. Z., Johnson, S. A & Catovsky, D. (2009). 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. *British journal of haematology*, 145(6), 733-740.
- Zahid, M. F., Mehdi, M. Q., & Ali, N. (2019). Outcome of hairy cell leukemia patients treated with cladribine-a 10-year single-center experience in Pakistan. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 41, 134-138.
- Troussard, X., & Cornet, E. (2017). Hairy cell leukemia 2018: Update on diagnosis, risk-stratification, and treatment. *American journal of hematology*, 92(12), 1382.
- Robak, E., Jesionek-Kupnicka, D., & Robak, T. (2021). Skin changes in hairy cell leukemia. *Annals of Hematology*, 100(3), 615-625.
- Seidi, M., Benites, G., & Rego, A. (2017). Hairy Cell Leukemia: the good news of a bad disease. *Galicia Clínica*, 78(1), 26-27.
- Maevis, V., Mey, U., Schmidt-Wolf, G., & Schmidt-Wolf, I. G. H. (2014). Hairy cell leukemia: short review, today's recommendations and outlook. *Blood cancer journal*, 4(2), e184-e184.
- Tiacci, E., Trifonov, V., Schiavoni, G., Holmes, A., Kern, W., Martelli, M. P. & Falini, B. (2011). BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *New England Journal of Medicine*, 364(24), 2305-2315.
- Maitre, E., Cornet, E., & Troussard, X. (2019). Hairy cell leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *American journal of hematology*, 94(12), 1413-1422.
- Kohla, S., Ibrahim, F. A., Aldapt, M. B., ELSabah, H., Mohamed, S., & Youssef, R. (2021). A rare case of hairy cell leukemia with unusual loss of CD123 associated with COVID-19 at the time of presentation. *Case Reports in Oncology*, 13(3), 1430-1440.
- Monnereau, A., Slager, S. L., Hughes, A. M., Smith, A., Glimelius, B., Habermann, T. M. & Clavel, J. (2014). Medical history, lifestyle, and occupational risk factors for hairy cell leukemia: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 2014(48), 115-124.
- Basheer, F., Bloxham, D. M., Scott, M. A., & Follows, G. A. (2014). Hairy cell leukemia-immunotargets and therapies. *ImmunoTargets and Therapy*, 107-120.
- Robak, T., Matutes, E., Catovsky, D., Zinzani, P. L., & Buske, C. (2015). Hairy cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 26, v100-v107.
- Tadmor, T., & Polliack, A. (2015). Epidemiology and environmental risk in hairy cell leukemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 28(4), 175-179.
- Troussard, X. (2020). Epidemiology of hairy cell leukemia (HCL) and HCL-like disorders. *Medical Research Archives*, 8(10).
- Naik, R. R., & Saven, A. (2012, January). My treatment approach to hairy cell leukemia. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 87, No. 1, pp. 67-76). Elsevier.
- Grever, M. R., Abdel-Wahab, O., Andritsos, L. A., Banerji, V., Barrientos, J., Blachly, J. S & Falini, B. (2017). Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 129(5), 553-560.
- Parry-Jones, N., Joshi, A., Forconi, F., Dearden, C., & BSH guidelines committee. (2020). Guideline for diagnosis and management of hairy cell leukaemia (HCL) and hairy cell variant (HCL-V). *British Journal of Haematology*, 191(5), 730-737.
- Chatterjee, T., Panigrahi, I., Mahapatra, M., Pati, H. P., Kumar, R., Naithani, R & Saxena, R. (2008). Hairy cell leukemia: clinical, pathological and ultrastructural findings in Asian-Indians. *Indian journal of cancer*, 45(2), 41-44.
- Karoopongse, E., Khuhapinant, A., & Auewarakul, C. U. (2010). A rare occurrence of hairy cell leukemia in the Thai population: a case report. *J Med Assoc Thai*, 93(Suppl 1), S196-202.
- Alkayem, M., & Cheng, W. (2014). A case report of hairy cell leukemia presenting concomitantly with sweet syndrome. *Case Reports in Medicine*, 2014.

- Rudolf-Oliveira, R. C. M., Pirolli, M. M., Souza, F. S. D., Michels, J., & Santos-Silva, M. C. (2015). Hairy cell leukemia variant: the importance of differential diagnosis. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 37, 132-135.
- Kraut, E. (2011). Infectious complications in hairy cell leukemia. *Leukemia & lymphoma*, 52(sup2), 50-52.
- Teodorescu, M., Engebjerg, M. C., Johansen, P., Nørgaard, M., & Gregersen, H. (2010). Incidence, risk of infection and survival of hairy cell leukaemia in Denmark. *Dan Med Bull*, 57(12), A4216.
- Barton, J. C., & Edmunds, H. S. (2018). *Listeria monocytogenes* infection in hairy cell leukemia: a case report and literature review. *Case Reports in Hematology*, 2018.
- Delrieu, V., Springael, C., Wu, K., Verhoef, G., & Janssens, A. (2017). BHS guidelines for the diagnosis and the treatment of hairy cell leukaemia. *Belg J Hematol*, 8, 222-8.
- Divino, V., Karve, S., Gaughan, A., DeKoven, M., Gao, G., Knopf, K. B., & Lanasa, M. C. (2017). Characteristics and treatment patterns among US patients with hairy cell leukemia: a retrospective claims analysis. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, 6(6), 497-508.
- Robak, T., Korycka, A., Lech-Maranda, E., & Robak, P. (2009). Current status of older and new purine nucleoside analogues in the treatment of lymphoproliferative diseases. *Molecules*, 14(3), 1183-1226.
- Gerrie, A. S., Zypchen, L. N., & Connors, J. M. (2012). Fludarabine and rituximab for relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 119(9), 1988-1991.
- Waterman, J., Rybicki, L., Bolwell, B., Copelan, E., Pohlman, B., Sweetenham, J & Kalaycio, M. (2012). Fludarabine as a risk factor for poor stem cell harvest, treatment-related MDS and AML in follicular lymphoma patients after autologous hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation*, 47(4), 488-493.
- Lukenbill, J., & Kalaycio, M. (2013). Fludarabine: a review of the clear benefits and potential harms. *Leukemia research*, 37(9), 986-994.
- Carney, D. A., Westerman, D. A., Tam, C. S., Milner, A., Prince, H. M., Kenealy, M. & Seymour, J. F. (2010). Therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia following fludarabine combination chemotherapy. *Leukemia*, 24(12), 2056-2062.
- Al-Juhaishi, T., Khurana, A., & Shafer, D. (2019). Therapy-related myeloid neoplasms in lymphoma survivors: reducing risks. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 32(1), 47-53.
- Hancock, S., Wake, B., & Hyde, C. (2003). *Fludarabine as first line therapy for chronic lymphocytic leukaemia*. University of Birmingham, Department of Public Health and Epidemiology.
- Gerrie, A. S., Zypchen, L. N., & Connors, J. M. (2012). Fludarabine and rituximab for relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 119(9), 1988-1991.
- Kreitman, R. J., & Arons, E. (2018). Update on hairy cell leukemia. *Clinical advances in hematology & oncology: H&O*, 16(3), 205.
- Gerrie, A. S., Zypchen, L. N., & Connors, J. M. (2012). Fludarabine and rituximab for relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 119(9), 1988-1991.
- Falini, B., & Tiacci, E. (2019). New treatment options in hairy cell leukemia with focus on BRAF inhibitors. *Hematological Oncology*, 37, 30-37.
- Lee, J. W., Choi, Y. M., Yang, J. Y., Han, S. M., Kim, B. S., & Nam, S. H. (2018). Fludarabine and Rituximab in Relapsed or Refractory Hairy Cell Leukmia Variant: A Case Report and Review of Literature. *Kosin Medical Journal*, 33(3), 438-445.
- Alfaraj, H. A., Nasr, R. Y., Al-Haddad, A. A., Alsalim, B. S., & AlJarrash, H. A. (2018). Management Approaches to Hairy Cell Leukemia; Overview. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 71(1), 2257-2261.

**Cite this article as:** Renny Tandya, Herwinda Pudjo Brahmantyo (2023). Respon Kemoterapi Fludarabine Pada Hairy Cell Leukimia: Sebuah Laporan Kasus. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Media Husada*. 12(2), 107-119.