

# Hairy Cell Lösemi Olgularımızda Cladribine Tedavi Sonuçları

Abdullah ALTINTAŞ\*, Orhan AYYILDIZ\*, Ahmet E. ATAY\*\*,  
Timuçin ÇİL\*\*, Ekrem MÜFTÜOĞLU\*

\* Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji-Onkoloji Anabilim Dalı

\*\* Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

## ÖZET

Hairy cell lösemi nadir rastlanan, splenomegali ve pansitopeni ile karakterize klonal, kronik B hücreli lenfoproliferatif bir hastalıktır. Tedavide pürin analogları tercih edilmektedir. HCL tedavisinde cladribin'in (2-CdA) etkinliğine rağmen relapslarla karşılaşılabilir. Bu durumda tekrar 2-CdA ile remisyon elde edilebileceği gibi alternatif tedaviler de mevcuttur. Bu makalede merkezimizde tanı konup 2-CdA ile tedavi edilen ve halen takip edilmekte olan HCL olgularımızın tedavi sonuçları bildirildi.

**Anahtar Kelimeler:** Hairy cell lösemi, Cladribine

## ABSTRACT

### Cladribine Treatment Outcomes of Hairy Cell Leukemia

Hairy cell leukemia is a rare, clonal, chronic B cell lenfoproliferative disease characterized by splenomegaly and pancytopenia. Purine analogues are first-line choice of therapy. Although effectivity of treatment is established, relapses may occur. In this state, remission may achieved by a new cycle of 2-CdA or alternative modalities. In this report, we represented the results of our patients with HCL that were treated with 2-CdA and followed up in our center.

**Key Words:** Hairy cell leukemia, Cladribine

## GİRİŞ

Hairy cell Lösemi (HCL) ilk olarak 1958 yılında Bouroncle ve arkadaşları tarafından tariflenmiş, nadir rastlanan, splenomegali ve pansitopeni ile karakterize, klonal, B hücreli, kronik lenfoproliferatif bir hastalıktır. HCL tüm lösemilerin %2 gibi az bir kısmını meydana getirir. Amerika'da yılda ortalama 600-800 yeni vaka bildirilmektedir (1). Tanı esnasında olguların yaklaşık %80'inde pansitopeni gözlenmesine rağmen nadiren lökositozla karşılaşılabilir (2). Kronik seyirli bir hastalık olduğundan dolayı asemptomatik ve önemli pansitopenisi olmayan hastalarda, prognostik olarak ve tedaviye cevap açısından avantaj sağlamadığından bekle-gör yaklaşımıyla medikal tedavi ertelenmektedir. Tedavide nükleozid analoglarının yanı sıra splenektomi, interferon- $\alpha$ , rituximab, fludarabine, BL22 immünotoksin kullanılmaktadır (3). Günümüzde HCL tedavisinde pürin analogları tercih edilmektedir. Tedavide bir pürin analogu olan 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) etkinliği ilk olarak Piro ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (4). HCL tedavisinde 2-CdA'nin mükemmel etkinliğine rağmen rölapslarla karşılaşılabilir. Bu durumda 2-CdA ile tekrar kemoterapi uygulanabileceği gibi, pentostatin, interferon- $\alpha$ , splenektomi, rituximab ve BL22 immünotoksin alternatif tedavilerdir (3).

Burada merkezimizde tanı konup 2-CdA ile tedavi edilen ve halen takip edilmekte olan HCL olgularımızın tedavi sonuçları bildirildi.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Düzenli poliklinik kontrollerine devam eden Ocak 2000 ile Haziran 2005 arasında tanı konulup cladribine ile tedavi edilen 11 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. HCL-Variant tanısı konup 2-CdA ile tedavi edilen bir olgu değerlendirmeye alınmadı. Değerlendirmeye alınan olguların hiçbiri daha önce HCL'ye yönelik tedavi almamışlardı. İki hasta kadın, 9 hasta erkekti. Yaş ortalaması 53 (40-71) yıl olarak bulundu. Tedavi öncesi laboratuvar değerlerinden ortalama WBC:  $1.100 \text{ mm}^3$  (0.584-2800), Hgb: 8.7 g/dl (7.7-9.7), Plt:  $70.000/\text{mm}^3$  (22.000-138.000) bulundu. HCL tanısı morfolojik, periferik kan, kemik iliği biyopsisi, flow sitometrik bulgularla konuldu. Flow sitometrik incelemede;

CD19, CD20, CD22, CD11c, CD25 ve CD103'e bakıldı (6). Hastalara cladribine 0.1 mg/kg/gün dozunda 7 gün süreyle intravenöz sürekli infüzyonla uygulandı. Tedavinin 2-3. ayından itibaren olgular yeniden değerlendirildi. Değerlendirilen olgularda kemik iliği biyopsisi normal olarak saptanan, periferik kan bulguları normale dönen, lenfadenopati ve hepatosplenomegalinin gözlenmediği hastalar tam remisyonda kabul edildi. Periferik kan remiyon kriterleri olarak hemogramda; hemoglobin >12 g/dL, nötrofil >1500  $\text{mm}^3$  ve trombosit sayısının  $100.000 \text{ mm}^3$  değerini geçmesi esas alındı (6).

## BULGULAR

Tedavi edilen 11 olgunun biri dışında hepsinde tam remiyon elde edildi. Takip edilen olgulardan birinde 3 yıl sonra relaps gözlemlendi. Tekrar Cladribin 0.1 mg/kg 7 gün süreyle uygulandı. Bu hastada ikinci tam remiyon elde edildi. Halen 2 yıldır tam remisyonda takip edilmektedir. Bir olgu tedavinin ikinci ayında periferik kan bulguları tamamen normale dönmeye rağmen başka bir merkezde HCL dışı bir nedene bağlı ex oldu. Bu olgu tam remiyon açısından değerlendirilememiştir.

## TARTIŞMA

HCL kronik seyirli bir hastalık olduğundan dolayı tanı sonrasında uzun dönem tedavisiz olarak izlenebilir. Tedavi endikasyonları olarak hayatı tehdit eden sitopeniler, semptomatik hepatosplenomegali veya büyük kitle oluşturan lenfadenopatiler ve hastalığa atfedilen ateş, gece terlemesi ve halsizlik gibi semptomların varlığı sayılabilir. Asemptomatik veya tümör kitlesi düşük olan olguları tedavi etmenin avantajlarının olduğunu gösteren herhangi bir çalışma yoktur (3,5). Günümüzde tedavide tercih edilen ajanlar pürin analoglarıdır. 2-CdA ilk olarak Piro ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır. Bu çalışmada 12 olgunun 11'inde tam remiyon, 1 olguda da kısmi remiyon elde edilmiştir (4). 1998 yılında Saven ve arkadaşları 2-CdA ile tedavi edilen 358 olguda %91 oranında tam remiyon, %7 oranında kısmi remiyon oranları bildirmişlerdir (6). Diğer bir pürin analogu olan 2-Deoxycoformycin ile de benzer sonuçlar bildirilmiştir. Bu iki ajan arasında çarpaz

rezistans yoktur. İki ajanı karşılaştıran bir rando- mize çalışma olmadığı gibi,yüksek cevap oranları ve uzun remisyon süresi nedeniyle hangi ajanın daha etkin olduğuna dair kesin bir bilgi elde edile- memiştir (5,7). Bununla birlikte retrospektif analiz- lerde her iki ajan arasında cevap oranları, hastalısız yaşam süresi, relaps hızlarında anlamlı fark olmadığı bildirilmektedir (7). Yedi günlük sürekli infüzyona alternatif subkutan yolla veya 5 gün 2 saatlik infüzyonlar şeklindeki farklı doz ve uygulamalarda da önceki sonuçlara benzer remisyon oranları elde edilmiştir (8-9). Pürin analogları ile tedavi edilen hastalarda 16 ay ile 42 ay arasında değişen sürelerde gözlenen, %2 ile %37 arasında değişen oranlarda relaps bildirilmiştir (1). Relaps hızları açısından her iki pürin analogu arasında anlamlı farklılık yoktur. Minimal rezidüel hastalığın (MRD) relaps riskini artırdığı belirtilmektedir. MRD tespit edildiğinde Rituximab ile eradikasyon sağlanabilmektedir (10,11). Relaps olan olgular 2-CdA ile tekrar tedavi edildiğinde ortalama %40-75 oranında tam remisyon elde edilmektedir (3,5). Bununla birlikte BL22 immüno- toksinin pürin analoglarına karşı rezistans varlığında %69 oranında, Rituximab ile %30 oranında komplet remisyon sağlandığı bildirilmiştir (12,13). Hastalık süresinin kısa olması, hemoglobin düzeyinin düşük bulunması, tanı anında yüksek lökosit sayısı agresif hastalık bulguları olarak değerlendirilmiş ve 2-CdA rezistansı ile ilişkili bulunmuştur (14). 2-CdA ile tedavi edilen olgular- da ikincil malignitelerin arttığına dair veriler olduğu gibi herhangi bir artışın olmadığını da bildirenler vardır. Bu durumdan natural-killer ve T hücre fonksiyonlarında ortaya çıkan yetersizlik suçlanmıştır. Tedavi ile ilgili akut komplikasyonlar içinde en sık rastlananlar nötropeni, trombosi- topeni, anemi, ateş, febril nötropeni şeklindedir. Splenik rüptür ve kardiyak aritmilerde bildirilmiştir (3).

Tedavi ettiğimiz 11 olgunun 10'unda tam remisyon elde edildi. Olgulardan birinde 3 yıl sonra relaps gözlemlendi. Tekrar uygulanan Cladribin ile ikinci tam remisyon elde edildi. Bu hasta 2 yıldır tam remisyonunda takip edilmektedir. Bir olgu ise ilk iki aylık takibinde periferik kan bulguları remisyonunda olmasına rağmen enfeksiyona bağlı olarak farklı bir merkezde kaybedildi. Tedavi ile ilişkili grade 2-4 nötropeni, trombositopeni ve anemi tüm olgularda

gözlemlendi. Periferik kan bulguları ortalama 35 günde normaleşti. Bir olgu hariç diğer olgularda henüz relaps ve sekonder malignite gözlenmedi. Tedavi ettiğimiz olgularda pürin analoglarına karşı primer rezistans gözlenmedi.

#### KAYNAKLAR

1. Zakarija A, Peterson LC, Tallman MS.Hairy cell leukemia.In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil S, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P (eds) Hematology Basic Principle and Practice.4th ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005:1455-1465.
2. Johnston JB. Hairy Cell Leukemia. In: Wintrob's Clinical Hematology. Greer,JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (Eds) 11 th.ed. Philadelphia Lipincott Williams&Wilkins 2004:2465-2484.
3. Goodman GR, Beutler E, Saven A. Cladribine in the treatment of hairy-cell leukemia. Best Pract Res Clin Haematol 16 (1):101-116, 2003.
4. Piro LD, Carrera CJ, Carson DA, Beutler E. Lasting remissions in hairy-cell leukemia induced by a single infusion of 2-chlorodeoksyadenosine. N Engl J Med 322: 1117-1121, 1990.
5. Tallman MS. Current treatment strategies for patients with hairy cell leukemia. Rew Clin Exp Hematol 6 (4): 389-400, 2002.
6. Saven A, Burian C, Koziol JA, et al.Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. Blood 92: 1918-1926, 1998
7. Else M, Ruchlemer R, Osuji N et al. Long remis- sions in hairy cell leukemia with purine analogs.A report of 219 patients with a median follow-up of 12.5 years. Cancer 104 (11): 2442-2448, 2005.
8. Juliusson G, Heldal D, Hippe E, et al.Subcuta- neous injections of 2-chlorodeoksyadenosine for symptomatic hairy cell leukemia. J Clin Oncol 13: 989-995, 1995.
9. Robak T, Blasinska-Morawiec, Krykowski E, et al. 2-chlorodeoksyadenosine (2-CdA) in 2-hour versus 24-hour intravenous infusion in the treat- ment of patients with hairy cell leukemia. Leuk Lymphoma 22: 107-111, 1996.
10. Tallman MS, Hakimian D, Kopecky KJ, et al. Minimal residual disease in patients with hairy cell leukemia in complete remission treated with 2-chlorodeoksyadenosine or 2-Deoxycor- formycin and prediction of early relapse. Clin Cancer Res 5: 1665-1670, 1999.

11. Cervetti G, Galimberti S, Andreazzolli F, et al. Rituximab as treatment for minimal residual disease in hairy cell leukemia. *Eur J Haematol* 73: 412-417, 2004.
12. Kreitman RJ, Wilson WH, Bergeron K, et al. Efficacy of the anti-CD22 recombinant immunotoxin BL22 in chemotherapy-resistant hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 345 (4): 241-247, 2001.
13. Allsup DJ, Cawley JC. The diagnosis and treatment of hairy-cell leukemia. *Blood Reviews* 16: 255-262, 2002.
14. Goodman GR, Burian C, Koziol JA, Saven A. Extended follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with cladribine. *J Clin Oncol* 21 (5): 891-896, 2003.

**Yazışma Adresi:**

Yard. Doç. Dr. Abdullah ALTINTAŞ  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları-Hematoloji Bilim dalı  
21280 DİYARBAKIR

e-mail:draaltintas@dicle.edu.tr

Tel: (0.412) 248 82 33

Fax: (0.412) 248 84 40