

Strokovni prispevek/Professional article

NAŠE IZKUŠNJE ZDRAVLJENJA BOLNIKOV Z DLAKASTOCELIČNO LEVKEMIJO S KLADRIBINOM

FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH HAIRY CELL LEUKEMIA AFTER TREATMENT WITH
CLADRIBINE

Peter Černelč

Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 2004-03-01, sprejeto 2004-03-11; ZDRAV VESTN 2004; 73: Suppl. I: 35-7

Ključne besede: dlakastocelična levkemija; kladribin; uspeh zdravljenja; zapleti

Izvleček – Izhodišča. Uspešnost zdravljenja s kladribinom ocenjujemo pri 16 bolnikih z dlakastocelično levkemijo (DCL) v obdobju od leta 1995 do 2003.

Bolniki in metode. Srednja starost bolnikov z DCL je bila 57 let (32–67 let), odnos med moškimi in ženskami je bil 8:1. 4 bolnike smo pred tem zdravili z interferonom alfa, enega pa s splenektomijo. 13 bolnikov je prejelo kladribin 0,1 mg/kg/na dan 7 dni, 3 bolniki so dobivali enak dnevni odmerek enkrat na teden 6 tednov.

Rezultati. Popolno remisijo bolezni (PR) smo dosegli pri 12 (75%) bolnikih, delno remisijo (DR) pa pri 4 (25%) bolnikih. Po 9 letih ugotavljamo, da so bili bolniki v PR od 18 do 88 mesecev (mediana 68), bolezen se je ponovila pri 3 (25%) bolnikih, ki so bili v PR od 54–80 mesecev (mediana 71), in pri vseh 4 bolnikih, ki so bili v DR od 40 do 76 mesecev (mediana 63). Šest bolnikov je imelo okužbo pred ali med zdravljenjem s kladribinom.

Zaključki. Po zdravljenju s kladribinom dosežemo velik delež dolgih PR. Okužbe so glavni zaplet zdravljenja, zato profilaktično dajemo protibakterijska in protiglivična zdravila.

Key words: hairy cell leukaemia; cladribine; responses; toxicities

Abstract – Background. The long-term outcome in 16 patients with hairy cell leukemia (HCL) treated with cladribine between 1995 and 2003 is reported.

Patients and methods. Cladribine was administered to 13 patients in a dose 0.1 mg/kg/day for 7 days, and the same daily dose was applied once a week for 6 weeks in 3 patients. Their mean age was 57 years (range 32–67) and the male to female ratio 8:1. Four patients had also received a prior therapy with interferon and one was splenectomised.

Results. Complete remission (CR) was achieved in 12 (75%) patients and partial remission (PR) in 4 (25%) of cases. With a follow up of 9 years in 12 patients CR lasted between 18 and 88 months (mean 68), 3 (25%) of them relapsed after 54–80 months (mean 71) while 4 patients with PR progressed after 40 to 76 months (mean 63). Six patients had an infection prior to or during the treatment.

Conclusions. In HCL patients cladribine treatment yields high percentage of CR and durable response, tolerable toxicity and prolonged survival.

Uvod

Dlakastocelična levkemija (DCL) je redka novotvorba malih limfocitov B z značilnimi lasastimi citoplazemskimi izrastki. Napredovanje bolezni je običajno počasno, prepoznamo jo s pancitopenijo, povečano vranico in ponavljajočimi se okužbami (1). Po zdravljenju z interferonom alfa pri večini bolnikov dosežemo le delno remisijo bolezni, popolno remisijo pa le pri nekaterih. V velikem deležu dosežemo dalj časa trajajočo popolno remisijo bolezni s purinskima analogoma, kot sta 2,-deoksicofuridin (pentostatin) in 2-klorodeoksiadenozin (kladribin). Piro in sod. (2) so zdravili 12 bolnikov z DCL s kladribinom 0,1 mg/kg telesne mase intravensko na dan 7 dni. Pri 11 bolnikih so dosegli popolno remisijo bolezni, pri enem pa delno remisijo.

Prikazujemo izkušnje devetletnega zdravljenja 16 bolnikov z DCL s kladribinom na Kliničnem oddelku za hematologijo v Ljubljani od leta 1995 do 2003.

Bolniki in načini zdravljenja

Dlakastocelično levkemijo smo opredelili na osnovi pregleda krvne slike, citološkega in histološkega pregleda kostnega mozga in izsledkov določitve celičnih označevalcev (CD25+, CD11c+, CD103+, FMC7+) v kostnem mozgu. Srednja starost bolnikov je bila 57 let (32–67 let), odnos med moškimi in ženskami je bil 8:1.

Razpr. 1. Klinične značilnosti 17 bolnikov z dlakastocelično levkemijo.

Table 1. Clinical characteristics of the 17 patients with hairy cell leukaemia.

Bolnik	Starost (leta)	Vranica (cm)	Levkociti	Nevtrofilci	Hemoglobin	Trombociti KM	Infiltracija
Patient	Age (years)	Spleen (cm)	Leucocytes	Neutrophils	Hemoglobin	Platelet of KM	Infiltration
			($\times 10^9/L$)	($\times 10^9/L$)	(g/L)	($\times 10^9/L$)	(%)
1 FŠ	63	0	2,7	0,8	123	118	90
2 DJS	63	7	3,7	0	55	9	90
3 ŠL	62	0	2,3	0,8	79	143	90
4 MM	39	0	2,8	1,1	139	68	90
5 AB	57	16	1,7	0,7	106	22	30
6 IL	46	16	0,5	0,1	90	17	90
7 CK	47	0	0,7	0,4	95	86	90
8 DK	67	3	3,6	1,4	123	53	95
9 JJ	60	0	3,4	1,1	162	59	80
10 RČ	38	0	9,7	0,8	139	212	90
11 DC	50	0	3,1	0,9	141	93	65
12 VH	57	0	3,8	2,7	104	147	90
13 AL	62	0	1,5	0,6	109	55	80
14 ZL	32	20	2,8	0,2	105	75	80
15 DR	42	0	1,3	0,3	73	50	80
16 FŠ	44	0	1,6	0,5	113	78	60

KM – kostni mozeg / bone marrow

Razpr. 2. Uspešnost zdravljenja s kladribinom in okužbe.

Table 2. Response to cladribine therapy and infections.

Bolnik	Zdravljenje	Uspešnost zdravljenja	Trajanje remisije (mesece)	Okužba med zdravljenjem (da / ne)
Patient	Therapy (kladribin)	Response to therapy	Duration of response (months)	Infection between therapy (yes / no)
1 FŠ	6 mg/d, 7d	PR	88	ne / no
2 DJS	6 mg/d, 7d	PR	76	da / yes
3 ŠL	8 mg/d, 7d	PR	71	da / yes
4 MM	10 mg/t, 7 ×	PR	31	ne / no
5 AB	7 mg/d, 7d	PR	54	ne / no
6 IL	7 mg/d, 7d	DR	50	ne / no
7 CK	10 mg/t, 6 ×	PR	55	da / yes
8 DK	8 mg/d, 7d	PR	68	ne / no
9 JJ	10 mg/d, 3 ×	PR	18	ne / no
10 RČ	7,5 mg/d, 7d	DR	76	ne / no
11 DC	8 mg/d, 7d	PR	79	ne / no
12 VH	6 mg/d, 7d	DR	76	da / yes
13 AL	7 mg/d, 7d	DR	40	ne / no
14 ZL	7 mg/d, 7d	PR	43	da / yes
15 DR	5 mg/d, 7d	PR	83	ne / no
16 FŠ	10 mg/d, 7d	PR	80	da / yes

d – dan / day, t – teden / week, PR – popolna remisija / complete response, DR – delna remisija / partial response

Med 16 bolniki je 13 bolnikov prejelo kladribin 0,1 mg/kg/na dan 7 dni, 3 bolniki so dobivali enak dnevni odmerek enkrat na teden 6 tednov.

Štiri bolnike smo prej zdravili z interferonom alfa, enemu smo napravili splenektomijo.

Uspešnost zdravljenja smo ocenjevali po naslednjih načinih: PR (popolna remisija bolezn) – odsotnost dlakastih celic v krvi in kostnem mozgu in brez drugih znakov bolezn, DR (delna remisija) – zmanjšanje števila dlakastih celic v krvi in kostnem mozgu za več kot 50%. V nasprotnem primeru smo zdravljenje ocenili kot neuspešno.

Rezultati

Dvanajst bolnikov je imelo pred zdravljenjem s kladribinom nevtropenijo s številom nevtrofilcev manj kot $1,0 \times 10^9/L$, 6 od njih pa $0,5 \times 10^9/L$ ali manj. Vsi bolniki z nevtropenijo so med zdravljenjem profilaktično prejeli ciprofloksacin ali trimetoprim/sulfametoksazol in flukonazol. Šest bolnikov je imelo okužbo pred ali med zdravljenjem s kladribinom: 5 bolnikov okužbo dihal, eden pa septični fasciitis noge. Vsi bolniki z

okužbo, razen enega, so imeli število nevtrofilcev pred zdravljenjem manj kot $0,5 \times 10^9/L$.

Pet od 16 bolnikov (31%) je imelo pred zdravljenjem povečano vranico od 3 do 20 cm pod levi rebrni lok, 14 od 16 bolnikov (88%) je imelo anemijo, 15 od 16 bolnikov (94%) pa trombocitopenijo (Razpr. 1).

Po 6-mesečnem preverjanju od začetka zdravljenja smo popolno remisijo bolezn (PR) dosegli pri 12 (75%) bolnikih, delno remisijo (DR) pa pri 4 (25%) bolnikih. Po 9 letih zdravljenja bolnikov s kladribinom smo ugotovili, da je bilo 12 bolnikov, pri katerih smo dosegli PR bolezn, v remisiji med 18 in 88 mesecev (mediana 68). Bolezn se je ponovila pri 3 (25%) bolnikih, ki so bili v PR od 54–80 mesecev (mediana 71), in pri vseh 4 bolnikih, ki so bili v DR od 40 do 76 mesecev (mediana 63) (Razpr. 2).

Razpravljanje

Z zdravljenjem DCL s purinskima analogoma, kot sta 2-deoksicoformicin (pentostatin) in 2-klorodeoksadenozin (kladribin) dosegemo znatno večji delež popolnih remisij kot z drugimi načini, kot sta interferon alfa in splenektomija. Izsledki 75% popolnih remisij in 25% delnih remisij po zdravljenju s kladribinom je primerljiv s Hoffmanom in sod. (3), ki so ugotovili 76% popolnih in 24% delnih remisij. Čas do ponovitve bolezn je bil pri 88% bolnikih 55 mesecev. Podobni so izsledki tudi pri naših bolnikih, čeprav so vsi prejeli le en krog zdravljenja. Pri uporabi več krogov zdravljenja (od enega do štirih) poročajo o še večjem deležu popolnih remisij, čeprav nekateri poročajo o več kot 90% popolnih remisij ne glede na prvotni način zdravljenja (4). Obdobje do naslednjega zdravljenja DCL s kladribinom je

bilo pri naših bolnikih znatno daljše, kot ga zasledimo v literaturi. Pri naših bolnikih se je bolezn ponovila pri 3 (25%) bolnikih, ki so bili v PR od 54–80 mesecev (mediana 71), in pri vseh 4 bolnikih, ki so bili v DR od 40 do 76 mesecev (mediana 63), medtem ko se je pri 24% bolnikov bolezn ponovila že po 30 mesecih (4). Pri bolnikih z DCL, ki so bili po zdravljenju v PR, in tistih v DR čas do ponovitve bolezn ni bil znatno različen. Ugotavljanje trajanja PR je težko natančno določiti, saj je pogosto ponavljanje biopsije kostnega mozga neprijeten poseg za bolnika, zato jo praviloma ponovimo šele, ko se pokažejo klinični znaki ponovitve bolezn.

Zdravljenje ponovitve bolezn ponovno s kladribinom je manj uspešno, saj so dosegli 62% PR in 28% DR, s tretjim zdravljenjem s kladribinom po drugi ponovitvi bolezn pa le 33% PR in 67% DR (4). V teh primerih priporočajo poskusiti zdravljenje s pentostatinom.

Neugodna posledica zdravljenja s kladribinom pa je večja pogostnost sekundarnih novotvorb, celo do 8% (4), tako krvotvornih organov kot karcinomov, čeprav so opisane sekundarne novotvorbe tudi po zdravljenju z interferonom alfa (5). Pogostnost sekundarnih novotvorb, okužb in kožnih reakcij, kot je makulopapulozni izpuščaj (6) pripisujejo zmanjšanemu

celičnemu imunskemu odzivu po zdravljenju s kladribinom, saj znatno zniža število CD4 limfocitov v krvi za več kot dve leti.

Zaključki

Po zdravljenju s kladribinom dosežemo velik delež dolgih popolnih remisij bolezni. Okužbe so glavni zaplet med zdravljenjem, zato profilaktično dajemo protibakterijska in protiglivna zdravila. Upoštevati pa moramo povečano pogostnost pojavljanja tudi sekundarnih novotvorb.

Literatura

1. Golomb HM, Catovsky D, Golde DW. Hairy cell leukemia: A clinical review of 71 cases. *Ann Intern Med* 1978; 89: 677–86.
2. Piro LD, Carrera CJ, Carson DA, Beutler E. Lasting remission in hairy-cell leukemia induced by single infusion of 2-chlorodeoxyadenosine. *New Engl J Med* 1990; 322: 1117–21.
3. Hoffman MA, Janson D, Rose E, Rai KR. Treatment of hairy cell leukemia with cladribine: Respons, toxicity and long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1138–46.
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. Kampmeier P, Spielberger R, Dickstein J, Mick R, Golomb H, Vardiman JW. Increase incidence of second neoplasms in patients treated with interferon alfa-2b for hairy cell leukemia: A clinicopathologic assessment. *Blood*; 1994; 83: 2931–7.
6. Chubar Y, Bennett M. Cutaneous reaction in hairy cell leukaemia treated with 2-chlorodeoxyadenosine and allopurinol. *Brit J Haematol* 2003; 122: 768–70.