

Tüylü Hücreli Lösemide Tedavi Yaklaşımımız

Our Treatment Approach to Hairy Cell Leukemia

® Pınar Ataca Atilla, ® Erden Atilla, ® Ekin Kırçalı, ® Pervin Topçuoğlu, ® Taner Demirel, ® Önder Arslan, ® Muhit Özcan,
® Osman İlhan, ® Hamdi Akan, ® Meral Beksaç, ® Günhan Gürman, ® Selami Koçak Toprak

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Tüylü hücreli lösemi (THL), olgun B hücrelerinden kaynaklanan, nadir görülen bir kronik lenfoid malignitedir. Tüm lösemiler içindeki sıklığı %2 olup, hastalar çoğunlukla orta yaşlarda tanı almaktadır. Pürin analogları hastalık tedavisinde kullanılır. Bu çalışmada amacımız THL hastalarımızın demografik özelliklerini, aldıkları tedavileri ve tedaviye cevaplarını sunmaktır.

Gereç ve Yöntem: 1984-2019 yılları arasında merkezimizde teşhis ve tedavi edilen 38 THL hastası geriye dönük olarak incelenmiştir. Karşılaştırmalarda ki-kare testi ve student t testi kullanılmıştır. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Hastaların ortanca yaşı 50 (31-79) idi. Ortalama lökosit, hemoglobin, trombosit, laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyleri ve tanıdaki dalak büyüklüğü şu şekilde idi: $5,1 \times 10^9/L$ (aralık=1,5-20), 12,4 g/dL (aralık=9-17,5), $118 \times 10^9/L$ (aralık=15-300), 179 IU (aralık=107-394), 155 mm (aralık=110-290). Kemoterapi öncesi sekiz hastaya (%21) splenektomi yapılmıştır. Tüm hastalara birinci basamak tedavi olarak kladribin (0,1 mg/kg, 7 gün) verilmiştir; sekiz hastada (%21) tam yanıt için iki kür tedavi verilmiştir. Yedi hastada (%18) nüks görülmüştür ve bir hastaya pentostatin (4 mg/m², her 2 haftada bir, 6 ayda bir doz) verilmiştir. Hastaların ortanca takip süresi 95 aydır. Nüks olan hastalarda lökosit, hemoglobin, trombosit seviyeleri düşük, LDH seviyeleri yüksek ve dalak boyutu artmıştır ancak nüks olmayanlarla arada istatistiksel olarak fark bulunamamıştır.

Sonuç: Serimizde %18 oranında nüks tespit edilmiştir ve tüm hastalar ikinci sıra pürin analogu tedavisinden sonra tam yanıtla izlenmiştir. Genel olarak THL iyi prognoza sahip kronik bir hastalıktır.

Anahtar Kelimeler: Kronik Lösemi, Tüylü Hücreli Lösemi, Pürin Analogları, Splenektomi

Abstract

Objectives: Hairy cell leukemia (HCL) is a rare chronic lymphoid malignancy which develops from mature B cells. The frequency is 2% of all leukemias and diagnosed mostly in middle ages. Patients respond to treatment with purine analogues. In this study, our aim is to present our HCL patients, their demographic features, treatment modalities and response to therapy.

Materials and Methods: Thirty-eight HCL patients who were diagnosed and treated at our center between 1984 and 2019 were retrospectively evaluated. Ki-square test and student t-test were used in comparison. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: Median age of patients were 50 (range=31-79). The average leucocyte, hemoglobin, platelet, lactate dehydrogenase (LDH) levels and the spleen size at diagnosis were as follows: $5.1 \times 10^9/L$ (range=1.5-20), 12.4 g/dL (range=9-17.5), $118 \times 10^9/L$ (range=15-300), 179 IU (range=107-394), 155 mm (range=110-290). Eight patients (21%) underwent splenectomy prior to chemotherapy. All patients received cladribine (0.1 mg/kg, 7 days) as a first line treatment; eight patients (21%) had two courses for remission. Seven patients (18%) had a relapse and one patient received pentostatin (4 mg/m², 1 dose every 2 weeks, 6 months). The median follow-up time was 95 months. Leucocyte, hemoglobin, platelet levels were lower, LDH levels were higher and spleen size was increased in patients with relapse however no statistical difference were detected.

Conclusion: We detected 18% relapse rate in our series and all patients were followed in remission after second line purine analogue treatment. Generally, HCL is a chronic disease with a favorable prognosis.

Key Words: Chronic Leukemia, Hairy Cell Leukemia, Purine Analogs, Splenectomy

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Öğr. Gör. Pınar Ataca Atilla,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +1 (617) 3831635 E-posta: drpinarataca@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0003-4407-5461

Geliş Tarihi/Received: 05.07.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 25.02.2020

©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Tüylü hücreli lösemi (THL), B hücreli lenfoproliferatif hastalıklar arasında kemik iliği ve periferik kanda bulunan çevresel sitoplazmik uzantılı tipik hücrelerin varlığı ile karakterizedir (1). Nadir bir hastalık olan THL yetişkin lösemilerinin %2'sini oluşturmakta ve erkeklerde kadınlara oranla daha sık gözlenmektedir (2). Hastalar sıklıkla halsizlik, splenomegaliden kaynaklanan sol üst kadran ağrısı ve/veya enfeksiyonlarla başvururlar (3,4). THL'de periferik kan veya kemik iliğinden alınan örneklerin immünofenotiplendirmesinde CD19, CD20 (parlak), CD22 (parlak), CD11c (parlak), CD25, CD103 ve CD123 ekspresyonu görülür. Kemik iliğindeki retikülün fibrosis artışı kemik iliği aspirasyonunda "dry tap" görünümüne neden olur (5). Kemik iliği biyopsisinde CD20, tartarat-resistan asit fosfataz (TRAP), annexin 1A ve DBA44 immünohistokimyasal boyaları tanıda yardımcıdır (1).

Purin analoglarından pentostatin veya kladribin ilk sıra tedavide etkilidir. Diğer lösemi tiplerinden farklı olarak genellikle ilk sıra tedavi sonrası %70-90 tam remisyona ulaşılır ve remisyon süresi 10 yıldan uzundur (6). Biz bu çalışmada, merkezimizde tanı konan ve tedavi edilen THL hastalarımızın karakteristik özelliklerini, aldıkları tedavileri ve tedavi yanıtlarını inceledik.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada 1984-2019 tarihleri arasında merkezimizde tanı alan ve sonrasında takipleri yapılan 38 THL hastası geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Hastaların tanısı periferik kan ve/veya kemik iliği örneklerinin morfolojik, akım sitometrik ve immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesiyle konmuştur. Tüm hastaların hastalık özelliklerine, tedavi ve tedavi yanıtlarına elektronik bilgisayar sistemi üzerinden ve hasta dosyalarından ulaşılmıştır. Çalışmaya THL varyantı olan olgular dahil edilmemiştir. Hastaların tedaviye yanıtları 1987 yılında belirlenen konsensus kriterlerine göre belirlenmiştir (7). Buna göre tam yanıt immünolojik olmayan boyalarla kemik iliği ve periferik kanda tipik hücrelerin tespit edilmemesi, organomegalinin olmaması, nötrofil sayısı $>1,5$ nL, hemoglobin >12 g/dL ve trombosit sayısının >100 /nL olması; parsiyel yanıt ise hepatosplenomegalinin ve en büyük lenf nodları büyüklüğünün $\geq\%50$ 'den fazla azalması, kemik iliği infiltrasyonunun $\%50$ 'den fazla azalması aynı zamanda nötrofil, hemoglobin ve trombosit sayılarının $\%50$ 'den fazla yükselmesi olarak tanımlanır.

İstatistiksel Analiz

Gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak ki-kare testi ve student t testi; sağkalım değerlendirmesinde Kaplan-Meier eğrilerinden yararlanılmıştır. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların ortanca yaşı 50 (aralık=31-79) iken, 38 hastanın 29'u (%76) erkektir. Başvuru sırasında 20 (%53) hastada halsizlik, 12 (%32) hastada ise sol üst kadran ağrısı mevcutken geri kalan altı (%15) hasta asemptomatiktir. Hastaların tanı anındaki ortalama lökosit, hemoglobin, trombosit, laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri ve dalak boyutları şöyledir: $5,1 \times 10^9/L$ (aralık=1,5-20), 12,4 g/dL (aralık=9-17,5), $118 \times 10^9/L$ (aralık=15-300), 179 IU (aralık=107-394) (normal değer <247 IU) 155 mm (aralık=110-290). Splenomegali 24 (%63), hepatomegali 18 (%47) ve lenfadenopati 12 (%32) hastada saptanmıştır. BRAF mutasyonu bir hastada analiz edilmiş ve pozitif olarak saptanmıştır.

Tüm hastalara ilk sıra tedavi olarak kladribin (0,1 mg/kg, 7 gün) uygulanmıştır. Otuz hasta (%79) ilk sıra tedavi ile tam remisyona girerken sekiz hastada (%21) parsiyel yanıt nedeniyle kladribin iki kür uygulanmış ve tam remisyon sağlanmıştır. Tedavi ile ilişkili febril nötropeni 11 hastada görülürken (%30), iki hastada geçici deri döküntüsü saptanmıştır. Splenektomi, ciddi sol üst kadran ağrısı, splenomegalisi ve eşlik eden trombositopenisi olan sekiz hastaya (%21) purin analogu tedavisi sonrası uygulanmıştır. Splenektomi sonrasında hiçbir hastada komplikasyon saptanmamıştır. Yedi hastada (18%) nüks saptanırken bu hastalar arasında sadece bir tanesinin ilk sıra tedavide iki kür kladribin aldığı görülmüştür. Nüks eden yedi hastadan altısı ilk sıra tedavinin tekrarıyla (kladribin 0,1 mg/kg, 7 gün) bir hasta ise pentostatin (4 mg/m^2 , iki haftada bir 1 doz, 6 ay) ile tam remisyona girmiştir. Ortanca takip süresi 95 ay (aralık=6-329 ay), ve bu süre içinde toplam sağkalım %100 olarak saptanmıştır. Nüks olmaksızın sağkalım 53 ay (aralık, 6-241 ay) olarak gözlenmiştir. Nüks olan hastalarda lökosit, hemoglobin, trombosit düzeyleri düşük; LDH düzeyi ve dalak boyutu artmış olarak tespit edilirken istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (Tablo 1).

Tartışma

THL, pansitopeni ile karakterize yaygın olmayan kronik B hücreli lösemi alt tipidir. 2008 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflamasına göre klasik THL ile farklı klinik seyir ve tedavi yanıtının alındığı THL-varyant alt tipi bulunmaktadır (8). Çalışmamıza dahil olan hastaların tümü immünofenotipik profile göre değerlendirildiğinde klasik THL tanısı almışlardır. Klasik THL'de BRAF mutasyonunun varlığı hematopoietik kök hücrelerin kendini yenileme potansiyelini, morfolojiyi ve hastalığın karakterini belirlemektedir (9). Bazı olgularda BRAF mutasyonunun saptanması tedaviye yanıtsızlık ve nüks ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10). Bir hastamızda BRAF mutasyonu bakılabilmiş ve pozitif saptanmıştır. Daha önce literatürde

Tablo 1: THL'de nüksü etkileyen faktörlerin incelenmesi

	Nüks + ortanca (aralık)	Nüks – ortanca (aralık)	p
Lökosit sayısı (x10 ⁹ /L)	5,0 (1,5-9,7)	5,7 (4,1-20)	0,609
Hemoglobin düzeyi (g/dL)	11,0 (9-15,8)	12,8 (8,9-17,5)	0,156
Trombosit sayısı (x10 ⁹ /L)	100 (49-154)	121 (15-300)	0,507
LDH düzeyi (IU)	220 (129-278)	173 (107-394)	0,343
Dalak boyutu (mm)	160 (110-290)	131 (120-150)	0,137

THL: Tüylü hücreli lösemi, LDH: Laktat dehidrojenaz

belirtildiğinin aksine hasta ilk sıra tedavi sonrasında tam remisyonda takip edilmektedir. Çalışmamızda, THL tanısı konulan olguların ortanca yaşı ve erkeklerde sık görülmesi literatür ile paralellik göstermektedir (11).

THL'de tedavi endikasyonları hastalık ile ilişkili semptomların olması veya kemik iliği yetmezliğini gösteren hemoglobin <11 g/dL, trombosit sayısı <100.000/uL ve/veya mutlak nötrofil sayısı <1000/uL olmasıdır (12). Tedavide pürin analoglarından özellikle kladribin ve pentostatinin kullanımıyla birlikte %70'in üzerinde tam yanıt oranlarına ulaşılmıştır (12). Çalışmaya katılan tüm hastalara kladribin tedavisi verilmiştir. Hastaların %79'u tek kür 7 günlük tedavi sonrası tam remisyona girmiştir. Pürin analoglarının en sık bilinen yan etkileri uzamış nötropeni, nötropenik ateş ve T hücre depleksiyonuyla ilişkili enfeksiyonlardır (4,13). Literatür ile uyumlu olarak %30 hastada tedavi ile ilişkili febril nötropeni saptanmıştır (4). Daha önce yapılan çalışmalarda hastalara verilen dozların farklı olması yanıt oranlarını, nüks olmaksızın sağkalımı ve 3.-4. derece enfeksiyon sıklığını azaltmadığı gösterilmiştir (14). Tarihsel bir tedavi yaklaşımı olsa da splenektomi günümüzde seçilmiş olgularda özellikle ciddi splenomegali nedeniyle gelişen travmatik olmayan rüptürde, hipersplenizm bulgularının eşlik ettiği dirençli hastalıkta, gebelerde tercih edilebilir (15-17). Çalışmamızda, semptomatik splenomegalisi olan ve hipersplenizm bulgularının eşlik ettiği sekiz olguda splenektomi uygulanmıştır.

Pürin analoglarıyla sağkalımda anlamlı uzama saptansa da hastaların %30'u nüks etmektedir. THL'de kötü prognostik kriterler ciddi anemi (hemoglobin <10g/dL), splenomegali, atipik immünofenotipik profil, p53 mutasyonu, IGHV4-34+ rearanjmanı ve BRAF mutasyonu olarak görülmektedir. Bu çalışmada muhtemelen hasta sayısının az olması nedeniyle nüks ile ilişkili parametreler arasında istatistiksel anlamlılık saptanamamıştır. Nüksteki tedavi kriterleri yeni tanı alan hastalarla benzerlik göstermektedir. Nüks tedavisinde birinci basamak tedavide verilen pürin analoglarıyla %80 oranında tam yanıt oranına ulaşılabilir (18). Erken nüks gelişen hastalarda alternatif pürin analoglarıyla tedavi düşünülebilir (6). Çalışmamızda pentostatin, kladribin sonrası nüks eden bir hastada tam remisyona sağlamıştır. Diğer hastalar tekrarlanan kladribin ile remisyona girmişlerdir. Günümüzde, tedaviye dirençli olgularda pürin analogları ile kombinasyon olarak

rituksimab, BRAF inhibitörü vemurafenib/dabrafenib, bruton tirozin kinaz inhibitörü ibrutinib, bendamustin, immünotoksin konjugatı moksetumomab pasudotoks kullanılabilir (6).

Sonuç

THL'de tedavi endikasyonu konulan hastalarımızda kladribin ile büyük oranda tam remisyona elde edilmiştir. Tedaviyle ilişkili yan etkilerden en önemlisi sitopeniyle ilişkili enfeksiyonlardır. Nüks hastalıkta pürin analoglarının tekrar uygulanması ile başarılı sonuçlar alınmıştır. THL selim seyirli, kronik bir B hücre hastalığıdır. Tedavi gereksinimi olan hastalarda tedavi ile uzun süreli remisyona mümkündür. Bu nedenle pansitopeni ve splenomegali ile gelen olgularda ayırıcı tanıda THL akla gelmesi gereken bir hastalıktır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma geriye dönük analiz olduğundan etik kurulu onayı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışındaki kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: P.A.A., E.A., E.K., P.T., Ö.A., M.Ö., O.İ., T.D., H.A., M.B., G.G., S.K.T., Konsept: P.A.A., E.A., S.K.T., Dizayn: P.A.A., E.A., S.K.T., Veri Toplama veya İşleme: P.A.A., E.A., E.K., Analiz veya Yorumlama: P.A.A., E.A., Literatür Arama: P.A.A., E.A., Yazan: P.A.A., E.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Shao H, Calvo KR, Grönberg M, et al. Distinguishing hairy cell leukemia variant from hairy cell leukemia: Development and validation of diagnostic criteria. *Leuk Res* 2013;37:401-409.
- Zakarija A, Peterson LC, Tallman MS. Hairy Cell Leukemia. In: Hoffman R, editor. *Hematology, Basic Principles and Practice*. Churchill-Livingstone-Elsevier; 2009.

3. Frassoldati A, Lamparelli T, Federico M, et al. 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.
4. Kraut E. Infectious complications in hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(Suppl 2):50-52.
5. Foucar K, Falini B, Catovsky D, et al. Hairy cell leukaemia. World Health Organization Classification of Tumors of Haematopoietics and Lymphoid Tissues. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al editors. IARC Press, Lyon; 2008. p. 180-190.
6. Grever MR, Abdel-Wahab O, Andritsos LA, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. *Blood*. 2017;129:553-560.
7. Rai K. Consensus resolution: Proposed criteria for evaluation of response to treatment in hairy cell leukemia. *Leukemia*. 1987;1:405.
8. Piris MA, Foucar K, Mollejo M, et al. Splenic B-cell lymphoma/leukaemia, unclassifiable. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed. Lyon, France: IARC; 2008. p. 191-193.
9. Pettrossi V, Santi A, Imperi E, et al. BRAF inhibitors reverse the unique molecular signature and phenotype of hairy cell leukemia and exert potent antileukemic activity. *Blood*. 2015;125:1207-1216.
10. Andrulis M, Penzel R, Weichert W, et al. Application of a BRAF V600E mutation-specific antibody for the diagnosis of hairy cell leukemia. *Am J Surg Pathol*. 2012;36:1796-1800.
11. Cannon T, Mobarek D, Wegge J, et al. Hairy cell leukemia: current concepts. *Cancer Invest*. 2008;26:860-865.
12. Cornet E, Delmer A, Feugier P, et al. French Society of Haematology. 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.
13. Seymour JF, Kurzrock R, Freireich EJ, et al. 2-chlorodeoxyadenosine induces durable remissions and prolonged suppression of CD4+ lymphocyte counts in patients with hairy cell leukemia. *Blood*. 1994;83:2906-2911.
14. Robak T, Jamrozik K, Gora-Tybor J, et al. 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.
15. Gedik E, Girgin S, Aldemir M, et al. Non-traumatic splenic rupture: report of seven cases and review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2008;14:6711-6716.
16. Habermann TM, Rai K. Historical treatments of hairy cell leukemia, splenectomy and interferon: past and current uses. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(Suppl 2):18-20.
17. Daver N, Nazha A, Kantarjian HM, et al. Treatment of hairy cell leukemia during pregnancy: are purine analogues and rituximab viable therapeutic options. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13:86-89.
18. Maloisel F, Benboubker L, Gardembas M, et al. Long-term outcome with pentostatin treatment in hairy cell leukemia patients. A French retrospective study of 238 patients. *Leukemia*. 2003;17:45-51.