

Hårceleleukemi behandlet med cladribin



Medisin
og vitenskap

Bakgrunn. Hårceleleukemi er en kronisk lymfoproliferativ sykdom utgått fra B-lymfocytter. Cladribin er etablert som standard behandling for hårceleleukemi.

Materiale og metode. Vi rapporterer her resultatene av langtidsoppfølgingen av 26 pasienter med hårceleleukemi behandlet med cladribin gitt subkutant i sju dager i tiden januar 1992–juni 1993.

Resultater. En pasient kunne ikke entydig responsevalueres pga. tidlig død. 21 pasienter (84 %) oppnådde komplett remisjon, tre (12 %) oppnådde partiell remisjon, og hos en (4 %) hadde behandlingen ingen effekt. Etter en median oppfølging på 6,8 år var 24 pasienter (92 %) i live. En døde fire måneder etter behandlingen pga. infeksjon, mens den andre pasienten døde av malignt melanom 4,4 år etter behandlingen. Hos 20 av 21 pasienter i komplett remisjon ble residiv av hårceleleukemi verifisert ved påvisning av CD103-positive lymfocytter i beinmargen. Åtte av 21 pasienter i komplett remisjon (38 %) og to av tre (67 %) i partiell remisjon ble behandlet på nytt pga. behandlingstrengende residiv i løpet av observasjonstiden.

Fortolkning. Behandlingen med cladribin er ikke kurativ, men de fleste pasienter med hårceleleukemi får langvarig remisjon.

Hårceleleukemi er en sjelden kronisk lymfoproliferativ sykdom som utgjør mindre enn 5 % av alle leukemier. Sykdommen er karakterisert ved pancytopeni, splenomegali og massiv infiltrasjon av monoklonale B-celler i beinmarg og milt (1). Cellene har distinkte morfologiske og immunfenotypiske karakteristika (2). Sykdommen verifiseres ved påvisning av CD103-positive B-lymfocytter i blod og beinmarg (3).

Alfainterferon var den første behandlingen ved hårceleleukemi som resulterte i komplette remisjoner, men de var få og oftest ikke langvarige (4). Purinanaloger, først pentostatin (2-deoksikoformycin) og senere cladribin (2-klorodeoksiadenosin) har revolusjonert behandlingen. Flere studier har vist at behandling med cladribin gir

Waleed Ghanima*

wghanima@c2i.net

Dag Heldal

Geir E. Tjønnfjord

Seksjon for blodsykdommer

Medisinsk avdeling

Rikshospitalet

0027 Oslo

* Nåværende adresse:

Medisinsk avdeling

Sykehuset Østfold Fredrikstad

1603 Fredrikstad

Ghanima W, Heldal D, Tjønnfjord GE.

Hairy cell leukaemia treated with cladribin.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 1094–7.

Background. Hairy cell leukaemia is a chronic B-cell disorder that follows an indolent course. Cladribin has in the last decade emerged as the drug of choice for treating hairy cell leukaemia.

Material. We report on the long-term follow-up of 26 patients treated from January 1992 to June 1993 with cladribin administered subcutaneously.

Results. 25 patients were evaluable for response. 21 patients (84 %) achieved complete remission, three patients (12 %) achieved partial remission, and one patient had no response. At a median follow-up of 6.8 years, 24 patients (92 %) were still alive. One patient died from infections four months after treatment, while the other patient died from a malignant melanoma 4.4 years after treatment. Relapse assessed by flow cytometry was diagnosed in 95 % of the patients. 38 % of those in complete and 67 % of those in partial remission were treated by a second course of cladribin during the follow-up. Retreatment led to normalisation of peripheral blood count in all patients.

Interpretation. Cladribin is not a curative treatment in hairy cell leukaemia, but it induces long lasting remission.

responsrater på 96–100 %, hvor 80–90 % av pasientene oppnår en komplett remisjon (5–8). Selv om CD103-positive B-lymfocytter ikke lenger kan påvises i blod og beinmarg ved væskestrømscytometri hos ca. 80 % av pasientene etter 6–12 måneder (6), har bruk av mer sensitive metoder som polymerasekjedereaksjon (PCR) og klonogene prober vist at restsykdom likevel finnes etter en slik behandling (9).

Denne studien omfatter langtidsresultatene for en gruppe pasienter med hårceleleukemi behandlet med cladribin ved Rikshos-

pitalet i 1992–93. Så langt vi kjenner til, er dette den eneste studien der man har rapportert langtidsoppfølging av pasienter behandlet med subkutan injeksjon av cladribin.

Materiale og metode

I perioden 1992–juni 1993 ble 26 norske pasienter med behandlingstrengende hårcelleleukemi inkludert i en prospektiv nordisk multisenterstudie som hadde som mål å undersøke om cladribin gitt subkutant daglig i sju døgn har like god klinisk effekt som intravenøs behandling (6, 10).

Behandlingstrengende sykdom var definert ved minst ett av følgende kriterier: Hb < 11 g/100 ml, nøytrofile granulocytter < $1 \cdot 10^9/l$, trombocytter < $100 \cdot 10^9/l$, residiverende infeksjoner eller allmennsymptomer.

Cladribin ble gitt i dosering 3,4 mg/m² kroppsoverflate subkutant daglig i sju dager. Pasienter som fikk behandlingstrengende residiv etter avsluttet oppfølging ved Rikshospitalet, ble behandlet ved lokalsykehus, og cladribin ble gitt enten som kontinuerlig infusjon i sju døgn (0,09 mg/kg/døgn) eller som to timers infusjon (0,14 mg/kg/døgn) i fem døgn.

Pasientene ble fulgt opp ved Rikshospitalet tre, seks, og 12 måneder etter avsluttet behandling, og senere hver sjettede måned. Etter påvist residiv ble pasientene overført til sine respektive lokalsykehus for videre oppfølging. Det ble anbefalt at residiv også ble behandlet med cladribin og at man la de samme kriterier til grunn for ny behandling som for førstegangsbehandling. Gjennom et standardisert spørreskjema ble det innhentet opplysninger om sykdommens utvikling i hele oppfølgingsperioden til og med 31.12. 1999.

Komplett remisjon var definert som normalisering av miltstørrelse, Hb > 12 g/100 ml, nøytrofile granulocytter > $1,5 \cdot 10^9/l$, trombocytter > $100 \cdot 10^9/l$, fravær av hårceller i blod og beinmarg, dvs. < 0,1% av beinmargscellene var CD19- og CD103-positive lymfocytter ved væskestrømscytometri. Partiell remisjon var definert ved blodprøver som ovenfor og reduksjon av miltstørrelsen og hårceller i beinmargen med minst 50% og < 5% hårceller i blod. Reduksjon i sirkulerende hårceller med minst 50% i tillegg til forbedring i en eller flere av de perifere blodverdier var karakterisert som minimal respons.

Residiv var definert ved påvisning av > 0,1% CD19- og CD103-positive celler i beinmargen hos pasienter hvor det tidligere var dokumentert komplett remisjon. Respons etter residivbehandling er omtalt i denne artikkelen enten som komplett hematologisk respons (Hb > 12 g/100 ml, nøytrofile granulocytter > $1,5 \cdot 10^9/l$, trombocytter > $100 \cdot 10^9/l$) eller partiell hematologisk respons (mer enn 50% stigning i perifere blodverdier, uten å tilfredsstille kravene til komplett hematologisk respons).

Residivfri overlevelse for pasienter i

Tabell 1 Pasientkarakteristika ved behandlingstidspunkt

Median alder (år; spredning)	61 (23–75)
Mediantid fra diagnose til behandling med cladribin (år; spredning)	1,3 (0–15)
Kjønn	
♂	19
♀	7
Anemi (Hb < 10 g/100 ml)	11
Leukopeni (antall leukocytter < $3 \cdot 10^9/l$)	15
Leukocytose (antall leukocytter > $10 \cdot 10^9/l$)	5
Trombocytopeni (antall trombocytter < $150 \cdot 10^9/l$)	19
Tidligere ubehandlede	14
Tidligere behandlede	12
Splenektomi	8
Alfainterferon	11

komplett remisjon er beregnet fra første behandling med cladribin til residiv påvist ved væskestrømscytometri. Behandlingsfri overlevelse for pasienter i komplett remisjon er beregnet fra første behandling med cladribin til ny behandling etter påvist residiv. Overlevelseskurver er utledet etter Kaplan-Meiers metode.

Resultater

26 pasienter (19 menn), med median alder på 61 år (23–75 år), ble inkludert fra januar 1992 til juni 1993. Pasientkarakteristika ved behandlingstidspunktet fremgår av tabell 1.

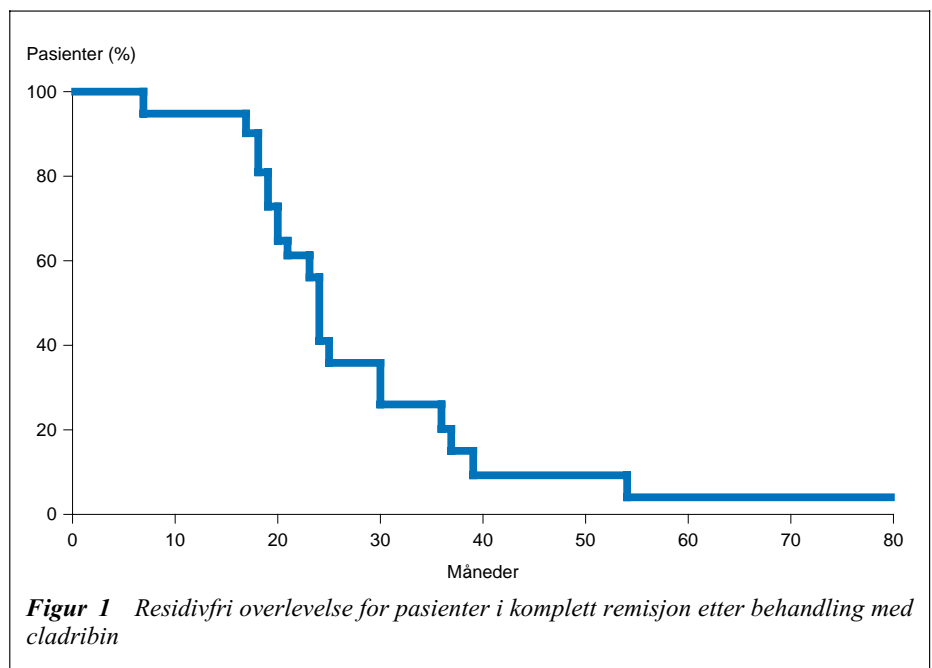
Behandlingsrespons

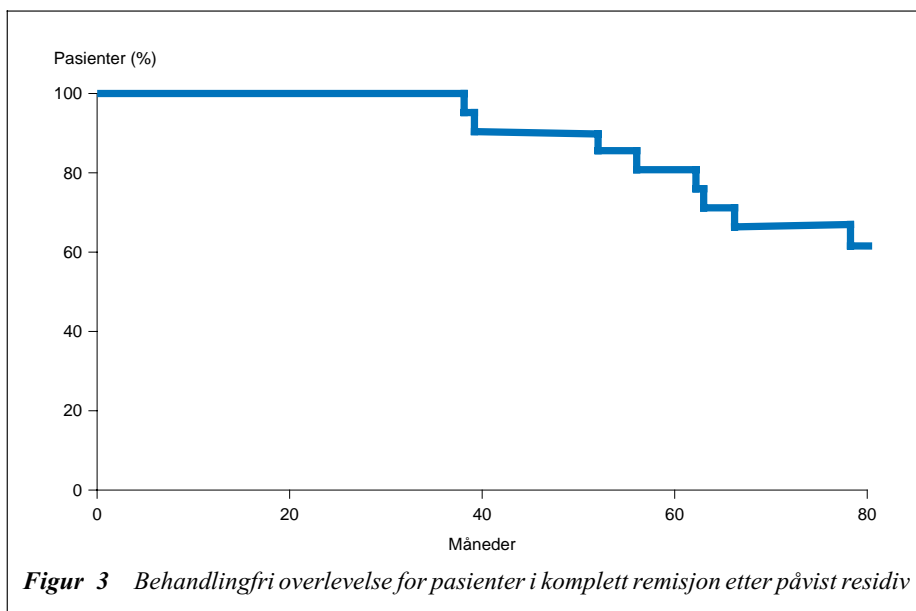
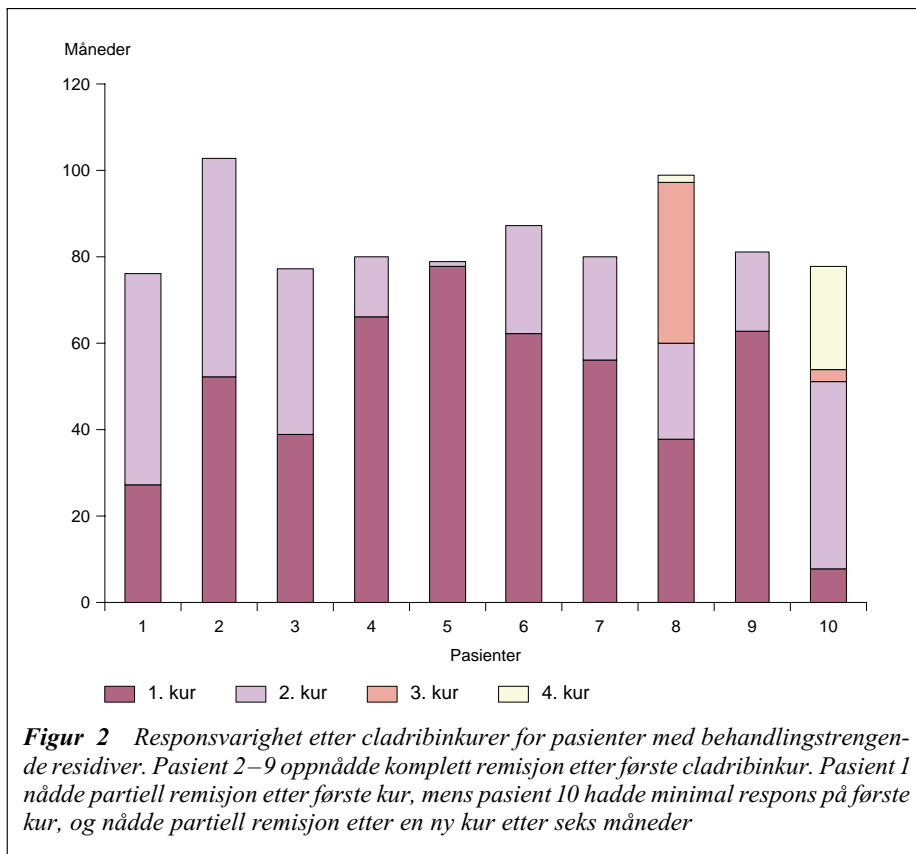
Behandlingsresponsen kunne evalueres hos 25 pasienter. Median observasjonstid etter første behandling med cladribin var 6,8 år. 21 pasienter (84%) nådde komplett remisjon, tre pasienter (12%) nådde partiell remisjon og en pasient (4%) hadde ikke effekt av cladribin og ble karakterisert som ikke-responder. Median tid fra behandling til komplett remisjon var seks måneder (3–20 måneder). Hos en pasient kunne vi ikke entydig vurdere behandlingsresponsen fordi han døde allerede fire måneder etter avsluttet behandling. Pasienten ble vurdert tre måneder etter avsluttet behandling, og på det tidspunktet var han å betrakte som ikke-responder. Selv om vi så komplette remisjoner allerede tre måneder etter avsluttet behandling hos noen pasienter, er vår erfaring at mange pasienter først når maksimal respons i perioden tre til seks måneder etter behandling. Vi kan ikke utelukke at han i løpet av de tre etterfølgende månedene ville ha kunnet tilfredsstille kravene til partiell remisjon, og vi har derfor vurdert ham som ikke evaluerbar.

Overlevelse, residiv og rebehandling

Per desember 1999 var 24 pasienter i live. En pasient døde fire måneder etter avsluttet behandling, ti år etter diagnosetidspunkt. Han var vedvarende pancytopen og døde av endokarditt og pneumoni. Den andre pasienten døde av malignt melanom 111 måneder fra diagnosetidspunkt og 53 måneder etter behandlingen.

20 av de 21 pasientene (95%) som nådde komplett remisjon, fikk påvist residiv ved væskestrømscytometri i løpet av observasjonstiden (fig 1). Mediantiden fra komplett remisjon til påvist residiv var 1,3 år (0,5–4 år). En pasient var fortsatt i komplett remi-





Tabell 2 Perifere blodverdier, i median og spredning, før og etter residivbehandling med cladribin

	Før behandling	Etter behandling
Hemoglobin	9,8 g/100 ml (7,9–13,3)	14,5 g/100 ml (11,8–15,2)
Leukocytter	$2,8 \cdot 10^9/l$ (0,6–16)	$5,0 \cdot 10^9/l$ (2,2–6,9)
Nøytrofiler	$0,8 \cdot 10^9/l$ (0,1–1,3)	$2,7 \cdot 10^9/l$ (1,4–4,8)
Lymfocytter	$1,9 \cdot 10^9/l$ (0,2–2,3)	$1,4 \cdot 10^9/l$ (0,5–2,9)
Monocytter	$0,1 \cdot 10^9/l$ (0,1–1,3)	$0,3 \cdot 10^9/l$ (0,02–0,4)
Trombocytter	$66 \cdot 10^9/l$ (21–235)	$135 \cdot 10^9/l$ (113–330)

sjon etter 6,2 års observasjon. Oppfølging med beinmargsundersøkelser ble da avsluttet etter pasientens ønske. Pasienten er fortsatt i remisjon, etter konvensjonelle kriterier, sju år etter behandling med cladribin.

Åtte pasienter (38%) utviklet behandlingstrengende residiv (fig 2, pasient 2–9). Mediantiden fra påvist residiv til ny behandling var 2,7 år (1,3–4,9 år), mens mediantiden fra behandling til ny behandling var 4,7 år (1,8–6,5 år). Figur 3 viser behandlingfri overlevelse for pasienter i komplett remisjon etter påvist residiv.

Tre pasienter oppnådde partiell remisjon etter behandling med cladribin. Den ene hadde minimal respons på første kur, men nådde partiell remisjon etter en ny cladribinbehandling etter seks måneder i henhold til protokollen. To av tre pasienter i partiell remisjon utviklet behandlingstrengende residiv. En pasient hadde ingen respons på cladribin og ble betraktet som ikke-responder. Hun ble isteden behandlet med alfainterferon og oppnådde komplett remisjon.

Det ble til sammen gitt 13 behandlingsskudd for samtlige pasienter som utviklet behandlingstrengende residiv, men responsen var evaluerbar etter 11 av de 13 behandlingsskuddene. I ti av 11 behandlingsskudd resulterte cladribin i komplett hematologisk respons. En pasient nådde partiell hematologisk respons etter residivbehandling. Tabell 2 viser de perifere blodverdiene før og etter behandling med cladribin. To behandlingsskudd ble gitt rett før studieavslutning, og dermed var responsevaluering ikke gjennomført (fig 2, pasient 5 og pasient 8). En pasient har vært behandlet for residiv ved tre anledninger. Hos denne personen har vi ikke observert tegn til at remisjonsvarigheten suksessivt forkortes etter hver ny behandlingsskudd (fig 2, pasient 8).

Diskusjon

Bruken av purinanaloger har i betydelig grad forbedret overlevelsen av pasienter med hårcelleleukemi (11). Cladribin har vært standardbehandling av hårcelleleukemi siden begynnelsen av 1990-årene, og det synes ikke å spille noen rolle om stoffet gis subkutant eller intravenøst. De 26 pasientene som er basis for denne artikkelen, inngikk i en nordisk multisenterstudie. Studien viste at cladribin gitt subkutant i sju døgn har like god klinisk effekt som cladribin gitt intravenøst (6).

Prognosen ved hårcelleleukemi er god. Saven og medarbeidere rapporterte at for 349 pasienter med hårcelleleukemi behandlet med cladribin var totaloverlevelsen 96% etter 48 måneder (12). Cheson og medarbeidere viste i et stort registermateriale på 861 pasienter en totaloverlevelse på 86% fire år etter behandlingen med cladribin (13).

Behandlingen kan gi langvarig margsuppresjon, som kan føre til livstruende infeksjoner. Det er rapportert en behandlingsrelatert mortalitet på ca. 2% (5). Juliusson og

medarbeidere anbefaler at cladribindosen reduseres hos eldre pasienter med alvorlig pancytopeni før behandlingsstart (14).

Det har vært diskutert om cladribin fører til høyere insidens av solide maligne tumorer (12). Økt insidens av andre maligne sykdommer var imidlertid beskrevet før purin-analogene ble tatt i bruk til behandling av hårcelleleukemi, og det kan tyde på at selve sykdommen disponerer for sekundære maligniteter (15).

Flere studier har tilsvarende resultater som denne, med responsrater på over 95 % (5–8, 12). I de aller fleste andre studier har man benyttet konvensjonelle responskriterier (kliniske funn, perifere blodverdier og beinmargshistologi) (16), mens vi har stilt strengere krav ved å benytte fravær av CD19- og CD103-positive lymfocytter fra beinmargen ved væskestrømscytometri som tilleggskrav for komplett remisjon. 84 % av pasientene oppnådde komplett remisjon etter den første behandlingen med cladribin gitt subkutant. Dette samsvarer godt med de komplette remisjonsrater som er rapportert i ovennevnte studier (76–91 %).

Fravær av CD103-positive celler i beinmargen var hos de fleste ikke varig, selv om en pasient stadig var i komplett remisjon ved observasjonstidens utløp. Juliusson og medarbeidere rapporterte en residivfri overlevelse for hele det nordiske materialet på 87 % etter en median observasjonstid på 1,5 år (6). Våre resultater viser at residivfri overlevelse er redusert til 5 % etter en median observasjonstid på 6,8 år. Dette bekrefter at cladribinbehandlingen av hårcelleleukemi ikke er kurativ. Påvisning av residiv ved en så følsom metode som væskestrømscytometri indikerer ikke at pasienten snart har behov for ny behandling.

Vårt materiale er for lite til å kunne konkludere med at komplett remisjon resulterer i lengre behandlingsfritt intervall enn partiell remisjon. Wheaton og medarbeidere, derimot, viste at det er en klar sammenheng mellom minimal restsykdom, påvist ved immunhistokjemi, og residiv (17). I Saven og medarbeideres materiale hadde 24 % av dem med komplett remisjon og 64 % av dem med partiell remisjon residiv etter en median observasjonstid på henholdsvis 30 og 24 måneder. 18 % hadde fått ny behandling med cladribin i løpet av 52 måneders oppfølgingstid (12). Dette er grunnlaget for at vi anbefaler at pasienter som ikke er i komplett remisjon seks måneder etter cladribinbehandlingen, behandles på nytt for at de kan oppnå komplett remisjon og dermed nyte godt av et lengre behandlingsfritt intervall.

Indikasjonen for ny behandling hos samtlige pasienter i dette materialet var progredierende cytopeni. Vi anbefaler derfor at pasientene blir fulgt opp jevnlig med perifere blodverdier. Residiv skal kun behandles ved utvikling av cytopeni, i henhold til inklusjonskriteriene i denne studien, eller ved symptomgivende sykdom.

Responsevaluering etter residivbehandlingen ble ikke gjort etter standardiserte responskriterier, og vi har derfor kun benyttet perifere blodverdier for evaluering av responsen etter residivbehandlingen i denne studien. Den høye responsraten ved residivbehandling samsvarer godt med det som er rapportert i andre studier, og det er ikke noe som tyder på resistensutvikling mot cladribin (7).

De pasientene som ikke responderer på cladribin kan behandles med alfainterferon eller pentostatin. Det er ikke noe som tyder på kryssresistens mellom cladribin og pentostatin, og den andre purinanalogen kan forsøkes hvis den første svikter (18).

Behandlingen av hårcelleleukemi med cladribin tolereres godt og gir en høy remisjonsrate. Selv om behandlingen ikke er kurativ, er leveutsiktene for pasientene svært gode. Mange vil utvikle behandlingstrengende residiv, og disse kan behandles med cladribin på nytt.

Litteratur

1. Bouroncle BA, Wiseman BK, Doan CA. Leukemic reticuloendotheliosis. *Blood* 1958; 13: 609–30.
2. Reiber EP, Hadam MR, Linke RP, Saal JG, Riethmuller G, Von Hyden HW et al. Hairy cell leukemia: surface markers and functional capacities of the leukemic cells analysed in eight patients. *Br J Haematol* 1979; 42: 175–88.
3. Dorken B, Moller P, Pezzutto A, Schwartz-Albiez R. Leukocyte typing IV. White cell differentiation antigens. Oxford: Oxford University Press, 1989: 129–31.
4. Golomb HM, Jacobs A, Fefer A, Ozer H, Thompson J, Portlock C et al. Alpha-2 interferon therapy of hairy cell leukemia: a multicenter study of 64 patients. *J Clin Oncol* 1986; 4: 900–5.
5. Robak T, Blasinska-Morawiec M, Blonski J, Hellmann A, Halaburda K, Konopka L et al. 2-chlorodeoxyadenosine (cladribin) in the treatment of hairy cell leukemia and hairy cell leukemia variant: 7-years experience in Poland. *Eur J Haematol* 1999; 62: 49–56.
6. Juliusson G, Heldal D, Hippe E, Hedenus M, Malm C, Wallman K et al. Subcutaneous injections of 2-chlorodeoxyadenosine for symptomatic hairy cell leukemia. *J Clin Oncol* 1995; 4: 989–95.
7. Tallman MS, Hakimian D, Rademaker AW, Zanzig C, Wollins E, Rose E et al. Relapse of hairy cell leukemia after 2-chlorodeoxyadenosine: long-term follow up of the Northwestern university experience. *Blood* 1996; 88: 1954–9.
8. Hoffman A, Janson D, Rose E, Rai KR. Treatment of hairy cell leukemia with cladribin: response, toxicity, and long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1138–42.
9. Filleul B, Delannoy A, Ferrant A, Zenebergh A, Van Daele S, Bosly A et al. A single course of 2-chlorodeoxyadenosine does not eradicate leukemic cells in hairy cell leukemia patients in complete remission. *Leukemia* 1994; 7: 1153–6.
10. Heldal D, Tjønnfjord GE, Evensen SA, Juliusson G. Fremskritt i behandling av hårcelleleukemi: 2-klorodeoksy-adenosin (2-CdA) gitt subkutant i sju dager. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1994; 114: 800–3.
11. Golomb HM, Catovsky D, Golde DW. Hairy cell leukemia: a clinical review of 71 cases. *Ann Intern Med* 1978; 89: 677.
12. Saven A, Burian C, Koziol JA, Piro LD. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribin treatment. *Blood* 1998; 92: 1918–26.
13. Cheson BD, Sorensen JM, Vena DA, Montello MJ, Barrett JA, Damasio E et al. 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.
14. Juliusson G, Lenkei R, Tjønnfjord G, Heldal D, Liliemark J. Low-dose cladribin for symptomatic hairy cell leukemia. *Br J Haematol* 1995; 89: 637–9.
15. Jacobs RH, Vokes EE, Golomb HM. Second malignancies in hairy cell leukemia. *Cancer* 1985; 56: 1462–7.
16. Consensus resolution: proposed criteria for evaluation of response to treatment in hairy cell leukemia. *Leukemia* 1987; 1: 405–8.
17. Wheaton S, Tallman MS, Hakimian D, Peterson L. Minimal residual disease may predict bone marrow relapse in patients with hairy cell leukemia treated with 2-chlorodeoxyadenosine. *Blood* 1996; 87: 1556–60.
18. Saven A, Piro LD. Complete remissions in hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine after failure with 2-deoxycoformycin. *Ann Intern Med* 1993; 119: 278.

Summaries in English



- 1094 Ghanima W, Heldal D, Tjønnfjord GE
Hairy cell leukaemia treated with cladribin
- 1098 Torjussen W, Holt GL
Non-Hodgkin's lymphoma in head and neck
- 1102 Tollåli G, Nielsen EW, Brekke O-L
Acute intermittent porphyria
- 1107 Loennechen T, Lysaa RA, Giverhaug T, Sylte I, Mathiesen L-E, Aarbakke J
New techniques for optimization of thiopurine therapy in leukaemia and transplantation
- 1111 Solheim L, Andrew E, Jacobsen D
Antidote availability in Norway
- 1114 Lossius R, Nakken KO
Epilepsy and sudden death
- 1123 Haugli L, Finset A
Doctor-patient communication in «functional disorders»
- 1126 Wilhelmssen I
Hypochondriasis and cognitive therapy