

## مقایسه روش‌های درمانی اسپلنکتومی و کلادربین در مبتلایان به لوسمی سلول مویی: مطالعه کلینیکی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۸/۰۷/۱۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۸/۰۷/۲۵

### چکیده

حسن جلالی خو<sup>۱\*</sup>

منوچهر کیهانی<sup>۲</sup>

ابوالفضل یوسفیان<sup>۳</sup>

۱- گروه هماتولوژی و انکولوژی، دانشگاه علوم

پزشکی ارتش

۲- گروه هماتولوژی و انکولوژی، دانشگاه علوم

پزشکی تهران

۳- گروه هماتولوژی، مرکز تحقیقات خون،

دانشگاه علوم پزشکی ارتش

**زمینه و هدف:** برای سال‌های متمادی اسپلنکتومی درمان استاندارد لوسمی سلول مویی محسوب می‌شد اما امروزه روش‌های درمانی موثرتر مانند آنالوگ‌های پورین جایگزین اسپلنکتومی شده‌اند. هدف از انجام این مطالعه مقایسه دو روش درمانی تزریق کلادربین و اسپلنکتومی با یکدیگر و بررسی ویژگی‌های بالینی و آزمایشگاهی بیماران ایرانی مبتلا در زمان تشخیص بود. **روش بررسی:** ۵۰ بیمار با تشخیص لوسمی سلول مویی وارد مطالعه حاضر شدند. سن متوسط بیماران ۵۰ سال (۳۰ تا ۷۱ سال) و نسبت مرد به زن سه به یک بود. پس از تشخیص، بیماران با دو روش تحت درمان قرار گرفتند. ۲۰ نفر (۴۰٪) از بیماران فقط طحال‌برداری شدند. ۱۲ نفر (۲۴٪) با کلادربین تحت درمان قرار گرفتند. ۱۸ نفر (۳۶٪) باقیمانده بیماران نیز تحت درمان توأم طحال‌برداری و کلادربین قرار گرفتند. **یافته‌ها:** ۴۹ نفر (۹۸٪) از بیماران مبتلا اسپلنومگالی و متعاقب آن ۴۰ نفر (۸۰٪) دچار ضعف و خستگی زودرس بودند. شایع‌ترین یافته آزمایشگاهی لوکوپنی (۴۸ نفر، ۹۶٪) و پس از آن کم‌خونی (۴۰ نفر، ۸۰٪) بود. پاسخ کامل به کلادربین در ۲۶ بیمار (۸۶/۶٪) و پس از طحال‌برداری در ۲۱ بیمار (۵۶٪) مشاهده گردید ( $p=0/005$ ) OR=۵/۲۶، CI: (۱/۸/۰۳، ۱/۵۳/۰۳). در طول ۵۰ ماه پی‌گیری ۱۱ نفر (۲۸/۳۸٪) از بیماران طحال‌برداری شده و سه نفر (۱۰٪) از بیمارانی که کلادربین دریافت کردند دچار عود بیماری شدند ( $p=0/055$ ) OR=۰/۲۷ ( $p=0/007$ )، CI: (۰/۰۷، ۱/۰۸). **نتیجه‌گیری:** داروی کلادربین پس از یک دوره تزریق هفت روزه پاسخ کامل با ماندگاری طولانی و میزان عود پائین در اکثر بیماران ایجاد می‌کند. این دارو باید به عنوان داروی خط اول در تمام بیماران مبتلا به لوسمی سلول مویی مورد استفاده قرار گیرد.

**کلمات کلیدی:** لوسمی سلول مویی، کلادربین، اسپلنکتومی.

\*نویسنده مسئول، تهران، خیابان فاطمی، خیابان اعتماد

زاده بیمارستان ۵۰۱

تلفن: ۷۷۵۲۳۰۶۴

email: jalaeikho@gmail.com

### مقدمه

ایمونوفونوتاپیک سلول‌های مویی خصوصیات سلول‌های نسبتاً بالغ B را نشان می‌دهند. آنتی‌ژن‌های مربوط به لنفوسیت‌های B شامل CD19، CD20، CD22 توسط سلول‌های نئوپلاستیک بیان می‌شوند. معمولاً CD11c نیز بیان قوی دارد. علاوه بر اینها مارکر CD103 که به رده لنفوسیتی B مربوط نبوده و تا حدی برای سلول‌های مویی اختصاصی محسوب می‌شود نیز حضور دارد.<sup>۱</sup> تشخیص افتراقی لوسمی سلول مویی از سایر اختلالات لنفوپرولیفراتیو مزمن که با اسپلنومگالی و عدم وجود لنفادنوپاتی همراه هستند باید مدنظر قرار گیرد. لوسمی پرولنفوسیتیک، لنفوم ناحیه حاشیه‌ای طحال، لوسمی لنفوئیدی مزمن از جمله بدخیمی‌هایی هستند که ممکن است با لوسمی سلول مویی اشتباه شوند. با این وجود در صورت توجه به خصوصیات

لوسمی سلول مویی (Hairy cell leukemia) از اختلال لنفوپرولیفراتیو مزمن سلول B است که اولین بار در سال ۱۹۵۸ توصیف شده است. این بدخیمی نادر بوده و تنها دو درصد لوسمی‌ها را در غرب تشکیل می‌دهد.<sup>۱</sup> این بیماری به طور عمده در جنس مذکر و افراد مسن بروز می‌کند.<sup>۲،۳</sup> اسپلنومگالی، پان‌سیتوپنی و مشاهده لنفوسیت‌های دارای زوائد مویی شکل در خون محیطی از ویژگی‌های لوسمی سلول مویی محسوب می‌شوند. هیپاتومگالی قابل توجه به ندرت مشاهده شده و لنفادنوپاتی محیطی قابل لمس نیز رایج نمی‌باشد.<sup>۴</sup> اکثر بیماران، سلول‌های مویی دارای فعالیت اسید فسفاتازی مقاوم به تارتارات (TRAP) می‌باشند. در بررسی

## روش بررسی

مطالعه از نوع مشاهده‌ای به صورت case series و از نوع توصیفی است. بیماران مطالعه حاضر از دفاتر ثبت نتایج اسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان بیمارستان‌های ۵۰۱ و آراد که طی مدت ۱۰ سال (۱۳۷۰-۱۳۸۰) به این مراکز مراجعه کرده بودند شناسایی و انتخاب شدند. تشخیص بیماری بر اساس نتایج به‌دست آمده از بررسی اسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان، فلوسایتومتری و آزمایش TRAP صورت گرفته بود. در فلوسایتومتری تمام موارد از نظر مارکرهای این بیماری CD19، CD20، CD11c، CD103، CD22 مورد ارزیابی قرار گرفته بودند. در کل ۵۰ بیمار با تشخیص لوسمی سلول مویی وارد مطالعه حاضر شدند. سن متوسط بیماران ۵۰ سال (۳۰ تا ۷۱ سال) و نسبت مرد به زن سه به یک بود. پس از تشخیص، بیماران با دو روش تحت درمان قرار گرفتند. ۲۰ نفر از بیماران (۴۰٪) فقط طحال‌برداری شدند. ۱۲ نفر (۲۴٪) که استطاعت تهیه داروی کلادربین (Cladribine, Lipomed AG, Switzerland) را داشتند با این دارو تحت درمان قرار گرفتند. لازم به ذکر است که داروی کلادربین قبل از تحت پوشش بیمه قرار گرفتن، از قیمت بالایی برخوردار بود و بسیاری از بیماران به ناچار از درمان کم هزینه‌تر اسپلنکتومی استقبال می‌کردند. ۱۸ (۳۶٪) نفر باقیمانده بیماران نیز تحت درمان توام طحال‌برداری و کلادربین قرار گرفتند. بنابراین در کل ۷۶ (۳۸٪) نفر تحت درمان طحال‌برداری و ۶۰ (۳۰٪) نفر تحت درمان با کلادربین قرار گرفتند، در صورتی که بیمار پس از طحال‌برداری دچار عود می‌شد تحت درمان با کلادربین قرار گرفته و اگر پس از دریافت کلادربین عود رخ می‌داد طحال‌برداری انجام می‌شد. داروی کلادربین به صورت وریدی ۲۴ ساعته با دوز ۰/۰۹kg/mg به مدت هفت روز تزریق شد. معیارهای پاسخ به درمان عبارتند از: پاسخ کامل: عدم مشاهده سلول‌های مویی در خون محیطی و مغز استخوان و از بین رفتن ارگانومگالی و سیتوپنی. پاسخ نسبی: طبیعی شدن شمارش سلول‌های خون و حداقل ۵۰٪ کاهش در ارگانومگالی و سلول‌های مویی مغز استخوان و کمتر از ۵٪ سلول مویی در خون محیطی جهت آنالیز داده‌ها از آزمون  $\chi^2$  و در ارائه نتایج از OR، فاصله اطمینان و تعداد (درصد) استفاده شده است. مقادیر  $p < 0/05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

مورفولوژیک و ایمونوفنوتایپیک سلول‌های مویی، تشخیص قطعی این بدخیمی در اکثر موارد امکان‌پذیر است.<sup>۳۶</sup> لوسمی سلول مویی یک بیماری با سیر کند بوده و بعضی از بیماران حتی بدون درمان ممکن است ۱۰ سال زنده بمانند.<sup>۷</sup> درمان در بیمارانی توصیه می‌شود که سیتوپنی شدید، ارگانومگالی علامت‌دار، عفونت‌های مکرر یا علائمی مانند ضعف و بی‌حالی دارند.<sup>۳۷</sup> در حدود ۹۰٪ بیماران مبتلا به لوسمی سلول مویی، درمان پس از تشخیص باید آغاز شود.<sup>۹</sup> تا همین اواخر اسپلنکتومی درمان استاندارد اولیه لوسمی سلول مویی محسوب می‌شد. اسپلنومگالی از طریق سه مکانیسم ممکن است در ایجاد پان‌سیتوپنی در لوسمی سلول مویی دخالت داشته باشد: به دام افتادن سلول‌های خونی در طحال، افزایش تخریب سلول‌های خونی در گردش و رقیق شدن خون به علت افزایش حجم پلاسما.<sup>۱۱</sup> همچنین افزایش متابولیسم و کاهش وزن در این بیماری را می‌توان از عوارض اسپلنومگالی دانست. اسپلنکتومی با اصلاح سیتوپنی در خون محیطی و افزایش کیفیت زندگی این بیماران همراه است. پس از اسپلنکتومی در ۴۰ تا ۷۰ درصد بیماران هر سه رده سلولی در خون محیطی طبیعی شده و این پاسخ در دو سوم بیماران به طور متوسط ۲۰ ماه باقی می‌ماند.<sup>۱۰،۱۲</sup> روش دیگر درمان لوسمی سلول مویی استفاده از آنالوگ‌های پورین مانند کلادربین (cladribine) است. کلادربین یک پیش‌داروی سیتوتوکسیک است که ساختاری مشابه نوکلئوزید آدنوزین دارد. فسفریلاسیون داخل سلولی این پیش‌دارو موجب شکل‌گیری ۲- کلروداکسی آدنوزین تری‌فسفات (TP-CDA) (۲ شده و این ترکیب با ایجاد شکست در رشته‌های DNA اپوپتوزیس را در سلول‌های بدخیم القا می‌کند.<sup>۱۱،۱۲،۱۳</sup>

از آنجایی که مطالعات متعدد بیانگر اثرات درمانی رضایت‌بخش‌تر کلادربین در مقایسه با اسپلنکتومی بودند و نیز به دلیل عوارض اجتناب‌ناپذیر روش تهاجمی اسپلنکتومی، استفاده از این دارو به تدریج جایگزین اسپلنکتومی شده است. کلادربین در حدود ۸۰٪ بیماران پسرقت کامل هماتولوژیک ایجاد کرده و میزان عود بیماری را نیز بسیار کاهش می‌دهد.<sup>۱۵-۱۳،۱۴،۱۵</sup> تاکنون در بسیاری از کشورها اثرات درمانی اسپلنکتومی و کلادربین در مبتلایان به لوسمی سلول مویی با یکدیگر مقایسه و منتشر شده است، بنابراین با توجه به اهمیت موضوع ما نیز در مطالعه حاضر به مقایسه این روش‌های درمانی در بیماران ایرانی مبتلا به لوسمی سلول مویی پرداختیم.

## یافته‌ها

لوسمی سلول مویی از دست رفتند که یک بیمار پس از طحال‌برداری و یک بیمار پس از درمان با کلادریبین به علت عوارض ناشی از لوکوپنی شدید فوت شدند. نکته قابل تأمل اینکه در گزارش پاتولوژی مغز استخوان سه بیمار، میلو فیروز به جای لوسمی سلول مویی تشخیص داده شده بود. این بیماران به علت عدم پاسخ به درمان مجدداً تحت بررسی قرار گرفتند و تشخیص لوسمی سلول مویی در آنها مسجل گردید.

## بحث

در این بررسی اثر دو روش درمانی طحال‌برداری و تزریق داروی کلادریبین بر لوسمی سلول مویی مورد ارزیابی قرار گرفت. علاوه بر این خصوصیات بالینی و آزمایشگاهی بیماران مبتلا در زمان تشخیص ثبت شدند تا با سایر مطالعات مقایسه شده و ویژگی‌های تشخیصی لوسمی سلول مویی در بیماران ایرانی مشخص گردد. متوسط سن بیماران مطالعه ما ۵۰ سال بود که با سایر بررسی‌های انجام شده و مراجع معتبر قابل مقایسه است.<sup>۱۳ و ۱۴</sup> نسبت مرد به زن سه به یک بود که در مقایسه با سایرین که رقم چهار به یک را ذکر کرده‌اند کمتر بوده و به نظر می‌رسد شیوع این بیماری در جنس مونث در کشور ما بیشتر باشد. هرچند برای مقایسه شیوع این بیماری در جنس مذکر و

در بررسی بالینی اسپلنومگالی در ۹۸٪ بیماران مشاهده گردید. از یافته‌های شایع دیگر خستگی زودرس بود که در ۸۰٪ بیماران مراجعه کننده وجود داشت. تب، تعریق شبانه و پورپورا هر کدام در ۱۸٪ بیماران مشاهده شدند. درد در ناحیه LUQ علت مراجعه ۱۳٪ بیماران بود. در بررسی آزمایشگاهی ۸۰٪ بیماران دچار کم‌خونی و ۹۶٪ دچار لوکوپنی (گلبول سفید کمتر از ۴۰۰۰ در میلی‌متر مکعب) بودند. در اکثر بیماران مبتلا به لوسمی سلول مویی مطالعه حاضر در زمان تشخیص تعداد گلبول‌های سفید ۲۰۰۰-۳۰۰۰ در میلی‌لیتر مکعب، هموگلوبین ۹-۱۱ گرم در دسی‌لیتر و پلاکت ۶۰ تا ۸۰ هزار (در میلی‌لیتر مکعب) بود (جدول ۱). هیچ‌کدام از بیماران ترومبوسیتمی شدید (پلاکت کمتر از ۲۰۰۰۰) نداشتند. پس از طحال‌برداری پاسخ کامل در ۵۵/۵٪ بیماران طحال‌برداری شده مشاهده گردید. پاسخ کامل به درمان با کلادریبین در ۸۶/۶٪ بیماران که با این دارو تحت درمان قرار گرفتند مشاهده گردید ( $p=0/005$ )  $OR=5/26$  ( $CI: (1/8/03-1/53)$ ). ۷۴٪ (۲۸/۳۸) بیماران طحال‌برداری شده و ۱۰٪ (۳/۳۰) بیماران که کلادریبین دریافت کردند دچار عود بیماری شدند ( $p=0/55$ )  $OR=0/27$  ( $CI: (0/07-1/08)$ ). در طی ۱۰ سال دو بیمار مبتلا به

جدول-۱: پارامترهای هماتولوژیک بیماران مطالعه حاضر در زمان مراجعه

محدوده هموگلوبین (dl/g)	۵-۷	۷-۹	۹-۱۱	۱۱-۱۳
تعداد بیماران (درصد)	۸(۱۶)	۸(۱۶)	۲۴(۴۸)	۱۰(۲۰)
محدوده گلبول سفید $mm^3$	۱۰۰۰-۲۰۰۰	۲۰۰۰-۳۰۰۰	۳۰۰۰-۴۰۰۰	۱۰۰۰۰<
تعداد بیماران (درصد)	۱۴(۲۸)	۲۵(۵۰)	۹(۱۸)	۲(۴)
محدوده پلاکت (۱۰۰۰/ml)	۲۰-۴۰	۴۰-۶۰	۶۰-۸۰	۱۰۰<
تعداد بیماران (درصد)	۱۰(۲۰)	۱۴(۲۸)	۲۵(۵۰)	۱(۲)

جدول-۲: مقایسه اثر داروی کلادریبین بر بیماران مطالعه حاضر با سایر مطالعات

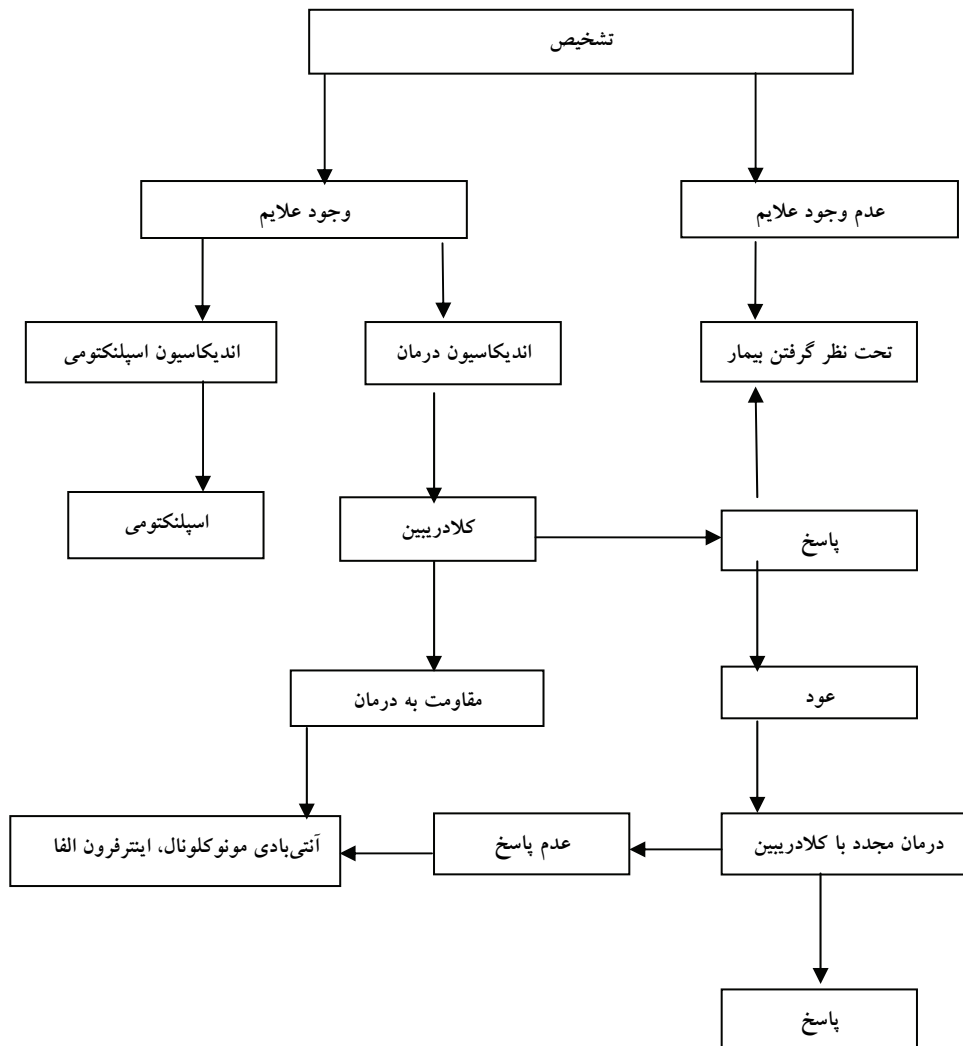
مطالعه	تعداد بیماران	پاسخ کامل (%)	پی‌گیری (ماه)	میزان عود (%)
<sup>۲۱</sup> Estey et al	۴۶	۷۸	۹	۲
<sup>۲۴</sup> Seymour et al	۴۶	۷۸	۳۰	۲۰
<sup>۲۵</sup> Von Rohr et al	۶۲	۷۶	۴۶	۲۴
<sup>۱۹</sup> Tallman et al	۵۰	۸۰	۴۸	۱۴
<sup>۲۶</sup> Hoffman et al	۴۹	۷۶	۵۵	۲۰
<b>Our study</b>	۳۰	۸۶	۵۰	۱۰

درصد بیماران درمان شده با کلادریبین پس از به طور میانگین ۲۴ ماه رخ داد مدت زمان پی‌گیری در بیمارانی که کلادریبین دریافت کردند ۵۰ ماه بود. در مطالعه Dearden طی ۴۵ ماه پی‌گیری عود در ۲۹٪ بیماران پس از به طور میانگین ۲۳ ماه رخ داد.<sup>۲۲</sup> در مطالعه دیگر ۱۲٪ بیماران طی ۵۲ ماه پی‌گیری عود کردند<sup>۳۳</sup> (جدول ۲). طحال‌برداری در ۵۵/۵٪ از بیماران پاسخ کامل ایجاد کرد. بر اساس بررسی‌ها متعدد طحال‌برداری در ۴۰ تا ۷۰٪ بیماران مبتلا پاسخ کامل ایجاد می‌کند که میزان پاسخ به دست آمده در این مطالعه نیز در محدوده ذکر شده قرار می‌گیرد.<sup>۱۰،۹،۳۱</sup> طی ۵۰ ماه پی‌گیری، عود در ۷۸٪ بیماران طحال‌برداری شده رخ داد. در یک مطالعه پاسخ کامل در ۷۰٪ بیماران به طور میانگین ۲۰ ماه باقی ماند.<sup>۳۷</sup> در حالی که در مطالعه حاضر بیشتر از ۵۰٪ (۱۵/۲۸) موارد عود بیماری پس از طحال‌برداری در کمتر از ۲۴ ماه رخ دادند. در اکثر مراجع میانگین مدت زمان پاسخ به طحال‌برداری در حدود هشت ماه ذکر شده است.<sup>۹،۱۰،۲۸</sup> لوسمی سلول‌مویی باید از سایر اختلالات هماتولوژیک که در آنها ویژگی‌هایی مانند اسپلنومگالی، پانسیتوپنی و عدم امکان‌پذیر بودن اسپیره مغز استخوان مشاهده می‌شوند، افتراق داده شود. سه بیمار مطالعه حاضر با تشخیص اشتباه میلوپروزیس تحت درمان قرار گرفته بودند که به علت عدم پاسخ به درمان مجدداً تحت بررسی قرار گرفته و تشخیص لوسمی سلول‌مویی در آنها قطعی گردید. باید توجه داشت که پانسیتوپنی و افزایش رتیکولین مغز استخوان در میلوپروزیس اولیه نیز مانند لوسمی سلول‌مویی شایع است.<sup>۳۷</sup> نتایج مطالعه حاضر نیز مانند اکثر بررسی‌هایی که تاکنون انجام شده نشان می‌دهند که داروی کلادریبین پس از یک دوره تزریق هفت روزه با دوز ۰/۰۹ mg/kg/day پاسخ کامل با ماندگاری طولانی و میزان عود پائین در اکثر بیماران ایجاد می‌کند. این دارو باید به عنوان داروی خط اول در تمام بیماران مبتلا به لوسمی سلول‌مویی که اندیکاسیون درمان را دارند، مورد استفاده قرار گیرد. با توجه به اینکه اسپلنکتومی در اکثر بیماران پاسخ کامل ایجاد نکرده و با میزان بالای عود نیز همراه است نباید به عنوان درمان اصلی مورد نظر قرار گیرد. با در دسترس قرار گرفتن کلادریبین، امروزه اسپلنکتومی در لوسمی سلول‌مویی محدود به موارد ذیل شده است: ۱- پارگی طحال، ۲- اسپلنومگالی حجیم و دردناک، ۳- وجود عفونت و ترومبوسیتوپنی غیرقابل کنترل، ۴- عدم پاسخ به درمان دارویی.

مونث تعداد بیماران مطالعه حاضر کافی نبوده و تعداد بسیار بیشتری از بیماران ایرانی باید مورد بررسی قرار گیرند. در بررسی بالینی دو ویژگی عمده بیماری یعنی اسپلنومگالی و به‌خصوص ضعف و خستگی زودرس در بیماران ما نسبت به سایر مطالعات شایع‌تر بودند: ۹۸٪ بیماران در زمان مراجعه دارای اسپلنومگالی بودند، بررسی‌ها نشان داده‌اند که ۸۰ تا ۹۰٪ بیماران مبتلا به لوسمی سلول‌مویی در زمان تشخیص اسپلنومگالی دارند.<sup>۹،۱۰</sup> همچنین ۸۰٪ بیماران با ضعف و خستگی زودرس مراجعه کردند در حالی که ضعف و خستگی زودرس در حدود ۲۵٪ بیماران سایر مطالعات مشاهده شده است.<sup>۱۶،۱۷</sup> تب، تعریق شبانه و پورپورا هر کدام در ۱۸٪ بیماران مشاهده گردیدند که با اکثر بررسی‌ها که شیوع این یافته‌ها را در حدود ۲۰٪ را گزارش کرده‌اند قابل مقایسه است.<sup>۱۰</sup> در بررسی آزمایشگاهی شیوع آنمی (۸۰٪) در بیماران ما با مطالعات انجام شده که شیوعی در حدود ۸۰٪ را نشان داده‌اند مطابقت دارد اما ترومبوسیتوپنی (۹۸٪) و لوکوپنی (۹۶٪) در مقایسه با سایر بررسی‌ها از شیوع بیشتری برخوردار بود. بر اساس مراجع معتبر موجود، تقریباً ۸۰٪ بیماران مبتلا در زمان تشخیص ترومبوسیتوپنی و لوکوپنی دارند.<sup>۹،۱۰،۱۸</sup> در مقایسه با سایر مطالعات، تفاوت‌هایی در ویژگی‌های بالینی و آزمایشگاهی بیماران مطالعه حاضر وجود دارند که ممکن است به علت دیرتر مراجعه کردن بیماران ما و یا تشخیص با تاخیر بیماری باشد، وجود هر کدام از این دو عامل منجر به تشخیص بیماری در مرحله پیشرفته‌تر شده و ویژگی‌های بیماری در زمان تشخیص را تغییر می‌دهند. Catovsky نشان داد که در حدود ۲۵٪ موارد لوسمی سلول‌مویی به صورت تصادفی و در بررسی آزمایشگاهی بیماری دیگر تشخیص داده می‌شود.<sup>۱۷</sup> این در حالی است که اکثر قریب به اتفاق بیماران مطالعه ما در زمان تشخیص از ناخوشی یا عوارض عمده بیماری مانند اسپلنومگالی رنج می‌بردند و به علت این عوارض به پزشک مراجعه کرده بودند. در مطالعه دیگر که توسط Flandrin انجام شد نیز نتایج مشابه مطالعه Catovsky به دست آمد.<sup>۱۶</sup> در ۸۶/۶٪ بیماران بعد از یک دوره درمان با کلادریبین پاسخ کامل مشاهده شد. در اکثر مطالعات انجام شده ۷۰ تا ۸۵ درصد بیماران پاسخ کامل به کلادریبین نشان داده‌اند.<sup>۱۹-۲۱</sup> در دو مطالعه که تعداد بیماران در حدود مطالعه حاضر بود (۴۶ و ۴۵ نفر) پاسخ کامل به ترتیب در ۷۸ و ۸۴ درصد بیماران مشاهده شد.<sup>۲۰،۲۲</sup> عود در ۱۰

موقع، درمان پذیر بوده و امکان بقای طولانی مدت برای اکثر بیماران وجود دارد. با توجه به نتایج مطالعه حاضر و سایر مطالعات الگوریتم درمانی ذیل برای درمان لوسمی سلول موئی قابل پیشنهاد است.

تشخیص افتراقی لوسمی سلول موئی از بدخیمی های با ویژگی های بالینی و آزمایشگاهی مشابه اهمیت زیادی دارد، زیرا برخلاف بسیاری از بدخیمی ها، لوسمی سلول موئی در صورت تشخیص و درمان به



الگوریتم پیشنهادی برای درمان لوسمی سلول موئی

References

1. Swords R, Giles F. Hairy cell leukemia. *Med Oncol* 2007; 24(1):7-15.
2. Bernstein L, Newton P, Ross RK. Epidemiology of hairy cell leukemia in Los Angeles County. *Cancer Res* 1990; 50(12):3605-9.
3. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006;107(1):265-76.
4. Savoie L, Johnston JB. Hairy cell leukemia. *Curr Treat Options Oncol* 2001; 2(3):217-24.
5. Matutes E, Morilla R, Owusu-Ankomah K, Houlihan A, Meeus P, Catovsky D. The immunophenotype of hairy cell leukemia (HCL). Proposal for a scoring system to distinguish HCL from B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes. *Leuk Lymphoma* 1994; 14 Suppl 1:57-61.
6. Matutes E, Morilla R, Owusu-Ankomah K, Houlihan A, Catovsky D. The immunophenotype of splenic lymphoma with villous lymphocytes and its relevance to the differential diagnosis with other B-cell disorders. *Blood* 1994; 83(6):1558-62.
7. Robak T. Current treatment options in hairy cell leukemia and hairy cell leukemia variant. *Cancer Treat Rev* 2006;32(5):365-76.
8. Allsup DJ, Cawley JC. The diagnosis and treatment of hairy-cell leukaemia. *Blood Rev* 2002; 16(4):255-62.
9. Saven A. Hairy cell leukemia. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, editors. Williams

- Hematology. 7<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill Co, Inc.; 2006. p. 1385-90.
10. Johnston JB. Chronic lymphocytic leukemia. In: Greer JP, Foerster JF, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors. Wintrobe's Clinical Hematology. 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 2466-80.
  11. Pettitt AR. Mechanism of action of purine analogues in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2003;121(5):692-702.
  12. Genini D, Adachi S, Chao Q, Rose DW, Carrera CJ, Cottam HB, et al. Deoxyadenosine analogs induce programmed cell death in chronic lymphocytic leukemia cells by damaging the DNA and by directly affecting the mitochondria. *Blood* 2000;96(10):3537-43.
  13. Goodman GR, Beutler E, Saven A. Cladribine in the treatment of hairy-cell leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16(1):101-16.
  14. Chacko J, Murphy C, Duggan C, O'Briain DS, Browne PV, McCann SR. Weekly intermittent 2-CdA is less toxic and equally efficacious when compared to continuous infusion in hairy cell leukaemia. *Br J Haematol* 1999;105(4):1145-6.
  15. Saven A, Burian C, Koziol JA, Piro LD. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. *Blood* 1998;92(6):1918-26.
  16. Flandrin G, Sigaux F, Sebahoun G, Bouffette P. Hairy cell leukemia: clinical presentation and follow-up of 211 patients. *Semin Oncol* 1984;11(4 Suppl 2):458-71.
  17. Catovsky D. Hairy-cell leukaemia and prolymphocytic leukaemia. *Clin Haematol* 1977;6(1):245-68.
  18. Allsup DJ, Cawley JC. Diagnosis, biology and treatment of hairy-cell leukaemia. *Clin Exp Med* 2004;4(3):132-8.
  19. 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(6):1954-9.
  20. Estey EH, Kurzrock R, Kantarjian HM, O'Brien SM, McCredie KB, Beran M, et al. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA). *Blood* 1992;79(4):882-7.
  21. Piro LD, Ellison DJ, Saven A. The Scripps Clinic experience with 2-chlorodeoxyadenosine in the treatment of hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 1994;14 Suppl 1:121-5.
  22. Dearden CE, Matutes E, Hilditch BL, Swansbury GJ, Catovsky D. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukaemia after treatment with pentostatin or cladribine. *Br J Haematol* 1999;106(2):515-9.
  23. 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(9):3007-15.
  24. Seymour JF, Kurzrock R, Freireich EJ, Estey EH. 2-chlorodeoxyadenosine induces durable remissions and prolonged suppression of CD4+ lymphocyte counts in patients with hairy cell leukemia. *Blood* 1994;83(10):2906-11.
  25. von Rohr A, Schmitz SF, Tichelli A, Hess U, Piguet D, Wernli M, et al. Treatment of hairy cell leukemia with cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) by subcutaneous bolus injection: a phase II study. *Ann Oncol* 2002;13(10):1641-9.
  26. Hoffman MA, Janson D, Rose E, Rai KR. Treatment of hairy-cell leukemia with cladribine: response, toxicity, and long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1997;15(3):1138-42.
  27. Zakanija A, Loan C et al hairy cell leukemia. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, et al, editors. Hematology Basic Principles and Practice. 4<sup>th</sup> ed. New York: Churchill Livingstone; 2005. p. 1455-65.
  28. Wentworth N, Saven A. Hairy Cell Leukemia. In: Schiller GJ, editor. Chronic Leukemias and Lymphomas: Biology, Pathophysiology, and Clinical Management. New Jersey, Tatowa: Humana Press Inc.; 2003. p. 55-78.

## Splenectomy versus cladribine therapy in hairy cell leukemia patients: a clinical trial

Received: October 11, 2009 Accepted: October 17, 2009

### Abstract

Jalae khoo H.<sup>1\*</sup>  
Keihani M.<sup>2</sup>  
Yousefian A.<sup>3</sup>

1- Department of Blood Research  
Center, Aja University Of Medical  
Sciences.

2- Department Of Hematology And  
Oncology, Tehran University Of  
Medical Sciences.

3- Blood Research Center, Aja  
University Of Medical Sciences.

**Background:** Hairy cell leukemia (HCL) is a rare B-cell neoplasm that comprise approximately 2% of all lymphoid leukemias. Over the past 20 years splenectomy was the only effective therapy but with the advent of purine analogues such as cladribine, splenectomy has been limited to certain situations. After cladribine therapy most patients achieve complete and durable remission. The aim of this study was to compare effectiveness of splenectomy and cladribine in Iranian patients with HCL and also to evaluate the clinical and laboratory features of patients at diagnosis.

**Methods:** 50 patients with the diagnosis of HCL enrolled to our study. The male to female ratio was 3:1, and the median age at diagnosis was 50 years. After diagnosis 20(40%) and 12(24%) of patients had splenectomy and cladribine therapy respectively. The remainder of patients were treated with both splenectomy and cladribine.

**Results:** The most common clinical findings were splenomegaly (98%) and fatigue (80%) respectively. Leucopenia and anemia was present in 96% and 80% patients in order. 88.6% and 55.5% of patients achieved complete remission after cladribine therapy and splenectomy respectively. After cladribine therapy and splenectomy relapse occurred in 10% and 74% of the patients.

**Conclusions:** Our finding are comparable with previous studies and show that Cladribine induces complete and durable remission in most hairy cell leukemia patients and should be considered as first line therapy. Splenectomy should be performed in certain cases such as spleen rupture.

**Keywords:** Hairy cell leukemia, cladribine, splenectomy.

\*Corresponding author: 501 Hospital  
Etemadzadeh St, Fatemi Ave., Tehran  
Iran.  
Tel: +98-21- 77523064  
email: jalaeikhoo@gmail.com