

## Wpływ splenektomii na stan ogólny i rokowanie u chorych z hematologicznymi chorobami rozrostowymi

Effects of splenectomy on the general state and prognosis of patients with hematological proliferative disorders

Ewa Mendek-Czajkowska<sup>1</sup>, Maciej Słomkowski<sup>2</sup>, Sławomir Huszcza<sup>3</sup>, Anna Sikorska<sup>2</sup>, Renata K. Maryniak<sup>4</sup>, Ewa Nita<sup>2</sup>, Agnieszka Łuczak<sup>2</sup>, Stanisław Maj<sup>1</sup>, Alfred Jerzy Meissner<sup>3</sup>, Lech Konopka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa (Clinic of Hematology, Institute of Hematology and Transfusiology, Warsaw, Poland),

<sup>2</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa (Clinic of Internal Diseases and Hematology, Institute of Hematology and Transfusiology, Warsaw, Poland),

<sup>3</sup>Klinika Chirurgii Ogólnej i Hematologicznej Instytutu Hematologii i Transfuzjologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa (Clinic of General Surgery and Hematology, Institute of Hematology and Transfusiology, Warsaw, Poland),

<sup>4</sup>Samodzielna Pracownia Patomorfologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa (Pathomorphological Laboratory, Institute of Hematology and Transfusiology, Warsaw, Poland)

### Streszczenie

**Wstęp:** Splenektomia stanowi pomocniczą metodę leczniczą w wielu chorobach układu krwiotwórczego, w tym także w zespołach mieloproliferacyjnych.

**Materiał i metody:** U 50 chorych z różnymi hematologicznymi chorobami rozrostowymi wykonano splenektomię. Głównymi wskazaniami były objawy uciskowe, hipersplenizm i cele diagnostyczne. Czas obserwacji po splenektomii wynosił 6–82 miesiące (średnio 26 miesięcy).

**Wyniki:** Poprawę trwającą nie krócej niż 6 miesięcy uzyskano u 52% chorych. Najlepsze wyniki dotyczyły chorych z pierwotnym chłoniakiem strefy brzeżnej śledziony, gdzie na 15 obserwowanych przypadków uzyskano 5 długotrwałych remisji klinicznych, a zgony wynikające z progresji choroby podstawowej wystąpiły u 3 chorych. Najgorsze rokowanie dotyczyło chorych z pierwotnym zwłóknieniem szpiku — u żadnego chorego nie uzyskano remisji klinicznej, a 6 na 9 chorych zmarło w wyniku progresji choroby. Splenektomia wykonana z powodu hipersplenizmu spowodowała wzrost liczby płytek powyżej  $100 \times 10^9/l$  u 89% chorych i wzrost liczby krwinek białych powyżej  $3 \times 10^9/l$  u wszystkich chorych. Średni wzrost liczby krwinek czerwonych po splenektomii u chorych z hipersplenizmem był niewielki ( $0,07 \times 10^{12}/l$ ), jednak u 2 chorych wynosił  $0,7$  i  $1,7 \times 10^{12}/l$ , co pozwoliło uniknąć dalszych przetaczań krwi. U 22% chorych wystąpiły po splenektomii ciężkie powikłania kliniczne, w tym 1 zgon z powodu wylewu do ośrodkowego układu nerwowego. W 50% przypadków wystąpiła nadpłytkowość, a w 28% bezobjawowa zakrzepica żyły śledzionowej.

**Wnioski:** Najlepsze rokowanie u chorych z hematologicznymi chorobami rozrostowymi stwierdzono w grupie osób z pierwotnym chłoniakiem śledziony strefy brzeżnej; odpowiednio najgorsze rokowanie dotyczy osób z pierwotnym zwłóknieniem szpiku (mielofibrozą).

**Słowa kluczowe:** splenektomia, hematologiczne choroby rozrostowe, rokowanie

### Abstract

**Background:** Splenectomy is an auxiliary treatment method applied to many disorders of the hematopoietic system also including myeloproliferative syndromes.

**Material and methods:** Splenectomy was performed in 50 patients with various hematological proliferative disorders. The main indications were: compression symptoms, hypersplenism and diagnostic excision. The post-splenectomy observation period ranged from 6 to 82 months (mean time 26 months).

**Results:** An improvement lasting not less than 6 months was achieved in 52% of patients. The best prognosis group included patients with a primary splenic marginal zone lymphoma; 5 long lasting clinical

remissions and 3 deaths due to basic disease progression were reported (altogether 15 cases). The worst prognosis group included patients with primary myelofibrosis — no clinical remission was reported and 6 deaths occurred due to disease progression (out of 9 cases). A splenectomy due to hypersplenism resulted in an platelet increase of over  $100 \times 10^9/l$  (89% of patients) and white blood cell increases of over  $3 \times 10^9/l$  (all patients). The post-splenectomy mean increase of the red blood cell count in patients with hypersplenism was not large ( $0.07 \times 10^{12}/l$ ). In two patients however, it reached 0.7 and  $1.7 \times 10^{12}/l$ , therefore blood transfusion could be avoided. In 22% of patients, serious post splenectomy clinical complications appeared including one death due to a cerebral hemorrhage. In 50% of patients thrombocytopenia was observed and in 28% of patients, an asymptomatic thrombosis of the splenic vein occurred. **Conclusions:** The best prognosis in patients with proliferative hematological disorders was found in the group with primary splenic marginal zone lymphoma, while respectively the worst prognosis concerned patients with primary myelofibrosis.

**Key words:** splenectomy, hematological proliferative disorders, prognosis

## Wstęp

Splenektomia stanowi pomocniczą metodę leczniczą w wielu chorobach układu krwiotwórczego, w tym także w zespołach mieloproliferacyjnych u wybranych chorych [1–3]. Pierwsze polskie oceny leczenia niektórych zespołów hematologicznych przy użyciu splenektomii opracowano w 1980 roku [4, 5]. W ocenie tej splenektomii w przebiegu chłoniaków złośliwych w 0,5% przypadków prowadziła do śmierci w okresie pooperacyjnym, a w 11% do innych powikłań (infekcyjnych, krwotocznych i zakrzepowych) i była leczeniem z wyboru w białaczce włochatokomórkowej.

W okresie, który minął od pierwszych doniesień na temat skuteczności tego zabiegu w chorobach mieloproliferacyjnych, utrwalilo się przekonanie, że głównym wskazaniem pozostają przewlekłe postaci tych chorób, przebiegające z objawami hipersplenizmu oraz immunologicznej niedokrwistości i/lub małopłytkowości. Dodatkowym wskazaniem w tej grupie chorych są objawy uciskowe wywołane przez znacznie powiększoną śledzionę lub zależne od jej zawału lub pęknięcia podtorebkowego [2, 6–8].

Zabiegi splenektomii u chorych z hematologicznymi chorobami proliferacyjnymi są obciążone dużą śmiertelnością. Usunięcie śledziony może wywołać postępującą hepatomegalię, nadpłytkowość i progresję choroby podstawowej [1, 9]. Bezpośrednie ryzyko pooperacyjne związane jest również z dużym odsetkiem powikłań infekcyjnych wynoszących 8,9% [10].

Celem pracy było podsumowanie własnych doświadczeń z leczniczym zastosowaniem splenektomii w różnych hematologicznych chorobach rozrostowych.

## Material i metody

Oceniono 50 chorych, których poddano splenektomii w okresie od stycznia 1997 roku do czerwca 2003 roku. Wiek chorych wynosił 16–79 lat (mediana 55 lat). W analizowanej grupie było 29 kobiet i 31 mężczyzn. W dobrym stanie ogólnym przed zabiegiem znajdowało się 30 osób, a w stanie średnio ciężkim i ciężkim 20 osób. Średni czas obserwacji po splenektomii (w przypadku chorych, którzy przeżyli co najmniej 6 miesięcy) wynosił 26 miesięcy (6–82 miesiące). Wskazania do splenektomii przedstawiono

## Introduction

Splenectomy is an auxiliary treatment method in many disorders of the hematopoietic system including also myeloproliferative syndromes in selected patients [1–3]. The first Polish assessments of splenectomy in the treatment of certain hematological syndromes were developed in 1980 [4, 5]. According to assessments referred to above, splenectomy in the course of malignant lymphomas led in 0.5% of cases to death in the postoperative period and in 11% of cases to other complications (infectious, hemorrhagic and thrombotic) and was the therapy of choice in hairy cell leukemia.

In the period since the first descriptions of the effectiveness of splenectomy in myeloproliferative diseases it has become established that as the main therapeutic indication there still remain long lasting forms of these disorders with symptoms of hypersplenism and immunological anemia and/or thrombocytopenia. In this group of patients, additional indications also include compression signs caused by a substantially enlarged spleen or dependent on its infarction or a sub capsular rupture [2, 6–8].

Splenectomy procedures in patients with hematological proliferative disorders are burdened with a high mortality rate. Spleen removal may result in progressing hepatomegaly, may cause progressive hepatomegaly, thrombocytopenia and a progression of the basic disease [1, 9]. A direct postoperative risk factor is also related to a large percentage of infectious complications amounting to 8.9% [10].

The purpose of the study was to sum up our own experience with the therapeutic application of splenectomy in various hematological proliferative diseases.

## Material and methods

Fifty patients subjected to splenectomy in the period from January 1997 to June 2003 were assessed. The patients' age was between 16 to 79 years, with a median of 55 years. In the evaluated group, there were 29 females and 31 males. 30 patients were in generally good condition before the procedure, while 20 were in a medium serious or serious state. The medium time for post splenectomy observations (for patients who survived

w tabeli I. Rodzaj chorób rozrostowych, w których dokonano splenektomii przedstawia tabela II.

Zabieg splenektomii wykonywano w znieczuleniu ogólnym z intubacją dotchawiczą. We wszystkich przypadkach otwarcie jamy brzusznej odbywało się drogą laparotomii z zastosowaniem cięcia pośrodkowego lub cięcia pod lewym łukiem żebrowym. Po otwarciu jamy brzusznej dokonywano inspekcji jamy brzusznej w poszukiwaniu powiększonych węzłów chłonnych, a następnie usuwano śledzionę. W przypadku powiększonych węzłów chłonnych pobierano węzeł do badania histopatologicznego. U chorych z małą liczbą płytek ( $< 50 \times 10^9/l$ ) po zaciśnięciu tętnicy śledzionowej przetaczano koncentraty płytek uzyskanych z separatora. Wykonywano dokładną hemostazę łoży po usuniętej śledzionie. W łoży pozostawiano dren, który wyprowadzano na zewnątrz przez dodatkowe nacięcie skórne. Po zabiegu stosowano osłonę antybiotykową, a u chorych z pooperacyjną nadpłytkowością stosowano profilaktykę przeciwzakrzepową przy użyciu heparyny drobnocząsteczkowej w dawce 2000–6000 j. anti-Xa/dobę.

Za minimalny okres obserwacji pooperacyjnej przyjęto 6 miesięcy. Ostateczne rozpoznanie kliniczne ustalano na podstawie wyniku badania histopatologicznego szpiku i/lub węzła chłonnego bądź śledziony.

U wszystkich chorych oceniano morfologiczny obraz krwi (badany przed zabiegiem i najpóźniej 2 tygodnie po zabiegu), biochemiczne parametry wydolności wątroby (bilirubinę, fosfatazę alkaliczną, transaminazy, wskaźnik protrombinowy) oraz występowanie miejscowych i ogólnych powikłań infekcyjnych.

Badaniem dopplerowskim przepływów naczyniowych oceniano wystąpienie zakrzepicy w żyłach śledzionowej i wrotnej w okresie 7–14 dni po operacji.

## Wyniki

Splenektomię wykonano u 50 chorych z różnymi chorobami rozrostowymi szpiku i układu chłonnego. Efekty splenektomii oceniano jako:

a minimum of 6 months) was 26 months (from 6 to 82 months). Splenectomy indications are shown in table I while the types of proliferative disorders treated by splenectomy are presented in table II.

Each splenectomy was performed under general anesthesia with endotracheal intubation. In all cases, an abdominal incision was performed by laparotomy with a median incision, or incision under the left costal arch. Upon completion of the laparotomy, the abdominal cavity was examined for lymphadenopathy and then the spleen was removed. In cases of lymphadenopathy, the affected lymph node was taken for pathological examination. Thrombocytopenic patients (below  $50 \times 10^9/l$ ) upon clamping of a spleen artery were given transfusions of thrombocyte concentrates from the separator. A precise hemostasis of the site of spleen removal was performed and in the site a drain was left with an outlet through an additional incision in the skin. Upon completion of the procedure an antibiotic cover was given and patients with postoperative thrombocytopenia were given a preventive antithrombotic treatment with the use of micro molecular heparin in dosages of 2000–6000 units anti-Xa/24h.

6 months was assumed as the minimum period of postoperative (hospital) observation. A final clinical diagnosis was determined on the basis of a pathological examination of bone marrow and/or lymph node, or spleen.

All patients were assessed for a morphological blood picture (examined before the procedure and not later than 2 weeks after the operation), biochemical parameters of liver efficiency (bilirubin, alkaline phosphatase, transaminase, prothrombin index) and incidence of local and general infectious complications.

Doppler ultrasonography was used for an assessment of spleen artery and portal vein thrombosis in the period of 7–14 days after the operation.

## Results

A splenectomy was performed in 50 patients with various proliferative disorders of bone marrow and the lymphatic system.

**Tabela I. Wskazania do splenektomii**  
**Table I. Indication for splenectomy**

Wskazania <i>Indications</i>	Liczba chorych (%) <i>Number of patients (%)</i>
Objawy uciskowe w przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej, niezianicznych chłoniaków złośliwych i zwłóknienia szpiku <i>Compression symptoms in the course of chronic myeloid leukemia, non-Hodgkin malignant lymphoma and myelofibrosis</i>	11 (22%)
Hipersplenizm w przebiegu białaczki włochatokomórkowej i zwłóknienia szpiku <i>Hypersplenism in the course of hairy cell leukemia and myelofibrosis</i>	11 (22%)
Niedokrwistość lub małopłytkowość autoimmunologiczna <i>Autoimmunological anemia, or thrombocytopenia</i>	6 (12%)
Jedyna lokalizacja nowotworowa — śledzionowa (w tym choroba resztkowa) <i>The single location — spleen (including residual disease)</i>	4 (8%)
Splenektomia diagnostyczna <i>Diagnostic splenectomy</i>	13 (26%)
Wskazania nagłe <i>Emergency indications</i>	5 (10%)

**Tabela II. Ocena skuteczności leczenia splenektomią**  
**Table II. Assessment of splenectomy treatment efficacy**

Efekty lecznicze splenektomii n = liczba chorych (%) <i>Treatment effects of splenectomy n = number of patients (%)</i>	Rozpoznanie — liczba chorych <i>Diagnosis — n = number of patients</i>	Stopień wydolności wg Karnofsky'ego <i>Degree of efficiency acc. to Karnofsky</i>	Średni czas obserwacji (miesiące/zgon) <i>Mean observation time in months/death</i>
Remisja kliniczna lub stabilna poprawa z zatrzymaniem leczenia n = 17 (34%)  <i>Clinical remission, or stable improvement with discontinuation of treatment n = 17 (34%)</i>	Pierwotny chłoniak strefy brzeżnej śledziony — 9 (w tym 1 chory z NAIH) Inne niezłośliwe chłoniaki — 3 CLL + NAIH — 1 HCL — 2 CML — 1 ALL — 1 (usunięcie choroby resztkowej przed przeszczepem komórek macierzystych) <i>Primary splenic marginal zone lymphoma — 9 (Incl. 1 patient with NAIH) Other non-Hodgkin malignant lymphomas — 3 CLL + NAIH — 1 HCL — 2 CML — 1 ALL — 1 (removal of residual disease before mother cell graft)</i>	80 (70–90)  80 (70–90)	37* (zgonów nie było)  37* (no deaths occurred)
Częściowa poprawa z koniecznością leczenia n = 9 (18%)  <i>Partial improvement with necessity of further treatment n = 9 (18%)</i>	Pierwotny chłoniak strefy brzeżnej śledziony — 3 Inne niezłośliwe chłoniaki — 3 Zwłóknienie szpiku — 1 CLL — 1 CML — 1 <i>Primary splenic marginal zone lymphoma — 3 Other non-Hodgkin malignant lymphomas — 3 Myelofibrosis — 1 CLL — 1 CML — 1</i>	70 (60–80)  70 (60–80)	25* (zgonów nie było)  25* (no deaths occurred)
Progresa choroby n = 24 (48%)  <i>Disease progression n = 24 (48%)</i>	Pierwotny chłoniak strefy brzeżnej śledziony — 3 Inne niezłośliwe chłoniaki — 7 (w tym 1 chory z NAIH) CLL — 4 (w tym 1 chory z ITP) Zwłóknienie szpiku — 8 (w tym 1 chory z ITP) CML — 2 (w tym 1 chory z NAIH) <i>Primary splenic marginal zone lymphoma — 3 Other non-Hodgkin malignant lymphomas — 7 (Incl. 1 patient with NAIH) CLL — 4 incl. (1 patient with ITP.) Myelofibrosis — 8 (incl. 1 patient with ITP) CML — 2 (incl. 1 patient with NAIH)</i>	50 (10–70)  50 (10–70)	21/5  21/5
<p>CLL, <i>chronic lymphocytic leukemia</i>, przewlekła białaczka limfatyczna; HCL, <i>hairy cell leukemia</i>, białaczka włochatokomórkowa; CML, <i>chronic myeloid leukemia</i>, przewlekła białaczka szpikowa; ALL, <i>acute lymphoblastic leukemia</i>, ostra białaczka limfoblastyczna; NAIH, <i>autoimmunological anemia</i>, niedokrwistość autoimmunologiczna; ITP, <i>idiopathic autoimmunological thrombocytopenia</i>, samoistna małopłytkowość autoimmunologiczna *średni czas obserwacji w obu grupach z poprawą wyniósł 31 miesięcy, <i>mean observation time in both groups with an improvement is 31 months</i></p>			

1. remisję kliniczną trwającą co najmniej 6 miesięcy, a wyrażającą się ustąpieniem wszystkich objawów chorobowych, bez konieczności dalszego leczenia;
2. poprawę zależną od częściowego (> 50%) ustąpienia objawów, z powodu których wykonano splenektomię, przy konieczności dalszego leczenia cytostaticznego i/lub substytucyjnego;
3. progresję choroby zakończoną w niektórych przypadkach zgonem w czasie prowadzonej obserwacji.

W tabeli II przedstawiono grupy chorych w zależności od efektów leczniczych splenektomii i z uwzględnieniem rozpoznania choroby.

W I grupie chorych charakteryzujących się dobrą i bardzo dobrą odpowiedzią na splenektomię najwięcej było chorych z pierwotnym chłoniakiem strefy brzeżnej śledziony. Chłoniaka tego rozpoznawano najczęściej w wyniku splenektomii diagnostycznej. Średnia waga usuniętych śledzion u chorych w grupie I wynosiła 2729 g.

Chorzy z grupy II, u których uzyskano częściową poprawę stanu zdrowia, byli najczęściej (6 z 9 osób) poddani splenektomii z powodu hypersplenizmu z cytopenią obwodową i/lub z powodu objawów uciskowych wywołanych przez powiększoną śledzionę. Poprawa w za-

Splenectomy effects were assessed as:

1. clinical remission lasting for at least 6 months and manifested by the regression of all the disorder symptoms without a necessity of further treatment;
2. an improvement depending on a partial (above 50%) regression of symptoms which caused the splenectomy to be carried out, while also being necessary to continue further cytostatic, or/and substitution treatment;
3. the progression of the disorder, ending in some cases in death during the course of observation.

Table II shows the breakdown of patients groups by the effects of the splenectomy and with consideration of the disease diagnosis.

The first group of patients characterized by a good, or a very good, response to the splenectomy included the largest number of patients with primary lymphoma in the spleen border zone.

This lymphoma was most often established as a result of a diagnostic splenectomy. The average weight of the removed spleens in Group 1 amounted to 2729 g.

Patients from the second group who achieved partial improvement in their health were most often (6 out of 9 patients) subjected to a splenectomy due to hypersplenism

kresie wymienionych objawów nie dotyczyła szczególnej grupy chorych z określonym rozpoznaniem, ale wiązała się z usunięciem powiększonej śledziony. Średnia masa usuniętych śledzion wynosiła 2027 g.

Trzecia grupa chorych obejmuje przypadki, w których nie uzyskano poprawy po splenektomii. Najczęściej byli to chorzy z rozpoznaniem zwłóknienia szpiku i różnych niezaradczych chłoniaków złośliwych, a wskazaniem do splenektomii były przede wszystkim objawy ucisku, hypersplenizm z cytopenią i towarzyszące zespoły autoimmunologiczne, takie jak niedokrwistość autoimmunohemolityczna (NAIH) oraz samoistna immunologiczna małopłytkowość (ITP, *immune thrombocytopenic purpura*).

Do dwóch skrajnych grup należeli chorzy:

1. o złym rokowaniu po usunięciu śledziony — ze zwłóknieniem szpiku;
2. o dobrym rokowaniu — z rozpoznaniem pierwotnego chłoniaka strefy brzeżnej śledziony.

Średni wiek chorych w obydwu grupach był podobny.

Ogółem spośród wszystkich 50 obserwowanych chorych u 9 rozpoznano zwłóknienie szpiku. Poprawę po splenektomii uzyskano jedynie u 1 chorego. U pozostałych 8 postępowało pogorszenie stanu chorobowego, które stało się przyczyną zgonu 6 chorych. Średni czas obserwacji chorych z pogorszeniem po splenektomii wynosił 29 miesięcy. U 5 wystąpiła transformacja blastyczna, a u 6 szybkie powiększanie się wątroby (w tym ze wzrostem transaminaz u 2, obniżeniem wskaźnika protrombinowego u 2 i cechami niewydolności krążenia wrotnego u 1 chorego). Bezpośrednią przyczyną zgonu 2 chorych była posocznica, a u 1 chorego zakrzepica żyły wrotnej po operowanym, z nagłych wskazań, ropniu śledziony. Odsetek zgonów u chorych po splenektomii z rozpoznaniem zwłóknienia szpiku wyniósł 67%.

Pierwotnego chłoniaka śledziony rozpoznano u 15 chorych. Poprawę po splenektomii uzyskano u 10 z nich (75%), w tym całkowitą remisję kliniczną ze wstrzymaniem dalszego leczenia u 5 chorych (33%). Średni czas obserwacji wszystkich chorych poddanych splenektomii z pierwotnym chłoniakiem śledziony wynosił 33 miesiące. Czas obserwacji u chorych z całkowitą remisją wynosił 51 miesięcy. W tabeli III przedstawiono porównanie grup chorych z dobrym i złym rokowaniem.

Najczęstszymi wskazaniami do splenektomii były objawy uciskowe lub objawy hypersplenizmu z cytopenią u 22 chorych (44%). Usunięcie śledziony poprawiało wartości liczbowe upostaciowanych elementów krwi obwodowej. W tabeli IV przedstawiono wpływ splenektomii na morfologię krwi.

Usunięcie śledziony zarówno z powodu jej znacznego powiększenia, jak i z powodu cech hypersplenizmu nie wpłynęło znacząco na wzrost liczby krwinek czerwonych, z wyjątkiem 2 chorych, u których nastąpił wzrost liczby krwinek o  $0,7$  i  $1,7 \times 10^{12}/l$ . Pozwoliło to uniknąć dalszych przetaczań krwi. U wszystkich chorych w tej grupie zwiększyła się liczba krwinek białych powyżej  $3 \times 10^9/l$  i u 89% chorych z tej grupy zwiększyła się liczba płytek krwi powyżej  $100 \times 10^9/l$ .

Nadpłytkowość ( $> 100 \times 10^9/l$ ) obserwowano głównie po usunięciu dużych śledzion wywołujących objawy

with peripheral cytopenia or/and compression symptoms produced by an enlarged spleen. An improvement with regard to the symptoms referred to above did not include a special group of patients with a specific diagnosis, but was related to the removal of the enlarged spleen. The average weight of the removed spleens amounted to 2027 g.

The third group of patients includes cases where no improvement was achieved after the splenectomy. Most often, these were patients with a diagnosed myelofibrosis and various non-Hodgkin malignant lymphomas, with primary indications for a splenectomy such as compression symptoms, hypersplenism with cytopenia and accompanying autoimmune syndromes such as autoimmune hemolytic anemia (NAIH) and idiopathic thrombocytopenia (ITP).

Two extreme groups were composed of patients:

1. with a bad prognosis after spleen removal, *i.e.* with myelofibrosis;
2. patients with good prognosis, *i.e.* with a diagnosis of primary lymphoma in the spleen border zone. The average age of patients in both groups was similar.

In total, among all 50 patients under observation myelofibrosis was diagnosed in 9 of them. An improvement after a splenectomy was obtained in 1 patient only, while in the remaining 8 deterioration continued and resulted in the death of 6 patients. The average observation time for patients deteriorating after the splenectomy was 29 months. In 5 patients a blastic transformation developed, and in 6, a rapid liver enlargement (including an increase of transaminase in 2 patients, reduction of prothrombin index in 2 patients and characteristics of portal circulation failure in 1 patient). An immediate cause of death of 2 patients was septicemia, and in 1 patient, portal vein thrombotic syndrome after the surgical treatment of spleen abscesses was carried out upon urgent indications. The death rate in patients with diagnosed myelofibrosis who underwent splenectomy was 67%.

A primary spleen lymphoma was diagnosed in 15 patients. An improvement after a splenectomy was achieved in 10 of them (75%), including a complete clinical remission with the discontinuation of further treatment in 5 patients (33%). The average observation time for all splenectomized patients with a primary splenic lymphoma was 33 months. The observation time for patients with complete remission was 51 months. Table III presents a comparison between groups of patients with good and bad prognoses.

The most common indications for a splenectomy were compression symptoms, or hypersplenism with cytopenia in 22 patients (44%). Spleen removal improved the numerical values of the formed elements of peripheral blood. Table IV shows impact of a splenectomy on the blood cell count picture.

The removal of the spleen due to both its substantial enlargement and hypersplenism characteristics had no significant impact on the increase of the erythrocyte count, with the exception of 2 patients, who had an increase of  $0.7$  and  $1.7 \times 10^{12}/l$  which helped avoid further blood transfusions.



**Tabela III. Zestawienie grup chorych rokujących dobrze i źle po splenektomii**  
**Table III. Post-splenectomy prognosis — comparison of patient groups**

Rozpoznanie <i>Diagnosis</i>	Liczba chorych <i>No. of patients</i>	Średni wiek (wartości skrajne) <i>Mean age (extreme values)</i>	Średnia masa śledziony [g] (wartości skrajne) <i>Spleen mean weight in g (extreme values)</i>	Średni czas obserwacji po splenektomii w miesiącach (wartości skrajne) <i>Mean observation time after splene- ctomy in months (extreme values)</i>	Poprawa <i>Improvement</i>		Pogorszenie <i>Worsening</i>	
					CR n <i>CR n</i>	Poprawa n <i>Improvement n</i>	Progresa n <i>Progression n</i>	Zgon n (%) <i>Death n (%)</i>
Pierwotny chłoniak strefy brzożnej śledziony <i>Primary splenic marginal zone lymphoma</i>	15	59 (24–75)	1786 (400–2850)	33 (6–68)	5	5	2	3 (20%)
Zwłóknienie szpiku <i>Myelofibrosis</i>	9	53 (35–66)	2381 (551–6639)	28 (13–46)	—	1	2	6 (67%)

CR, clinical remission, remisja kliniczna; n, number of patients, liczba chorych

uciskowe. Nie podjęto oceny kontrolnych badań morfologii krwi wykonanych ponad 2 tygodnie po splenektomii, ponieważ większość chorych (59%) wymagała dalszego leczenia cytostaticznego lub substytucyjnego, co uniemożliwiało obiektywną analizę.

W ocenianej grupie 50 chorych z rozrostami hematologicznymi stwierdzono u 22% powikłania związane z zabiegiem. Jeden chory zmarł bezpośrednio po splenektomii z powodu wylewu do ośrodkowego układu nerwowego, u 4 chorych wystąpił krwaki w łożu pooperacyjnej, przy czym u 1 z tych chorych współistniał zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. U dalszych 2 chorych wystąpiło pooperacyjne krwawienie do jamy otrzewnowej wymagające relaparotomii. Dwóch chorych wysoko gorączkowało bez uchwytnej przyczyny, u 2 innych stwierdzono posocznice (u jednego w przebiegu ropnia powłok brzucha).

W omawianej grupie 50 chorych wystąpiły dwa rodzaje powikłań bezobjawowych. U 25 chorych (50%) była to nadpłytkowość ze średnią liczbą płytek  $788 \times 10^9/l$  ( $486-2147 \times 10^9/l$ ), a u 14 chorych (28%) był to zakrzep żyły śledzionowej uwidoczony w badaniu dopplerowskim.

Zarówno w przypadkach nadpłytkowości, jak i izolowanej zakrzepicy kikutka żyły śledzionowej stosowano heparyny drobnocząsteczkowe w dawce 2000–6000 jednostek anti-Xa na dobę i/lub indobufenu w dawce 150 mg na dobę przez co najmniej 7 dni.

## Dyskusja

Zestawienie danych z piśmiennictwa i obserwacji autorów niniejszego artykułu nad wpływem splenektomii na przebieg kliniczny u chorych z hematologicznymi chorobami rozrostowymi przedstawiono w tabeli V.

W długotrwałej obserwacji po splenektomii istotne ryzyko zabiegu występuje u chorych z samoistnym zwłóknieniem szpiku i wiąże się z transformacją blastyczną [9]. Ryzyko transformacji oceniono na 16–27% w grupach chorych poddanych splenektomii z powodu mielofibrozy [11, 12]. Zależność transformacji blastycznej od splenektomii podaje się w wątpliwość, ponieważ nie udowodniono czy transformacja nie wynika z naturalnej progresji

In all patients in this group, the leukocyte count increased to above  $3 \times 10^9/l$  and in 89 % of patients in this group, the platelet count increased to above  $100 \times 10^9/l$ .

Thrombocytomia ( $> 100 \times 10^9/l$ ) was noted mainly after the removal of large spleens producing compression symptoms. No attempt was made to assess control blood count tests carried out over 2 weeks after the splenectomy, as most patients (59%) required continued cytostatic, or substitution treatment making an objective analysis impossible.

In the group under assessment composed of 50 patients with hematological proliferation, 22% had operation related complications. One patient died immediately after the splenectomy due to a cerebral hemorrhage, in 4 patients a hematoma developed in the postoperative site, while in one patient presented a syndrome of disseminated intravascular clotting. In two other patients a postoperative bleeding into the peritoneal cavity occurred and required a re-laparotomy. Two patients ran high fever with no apparent reason and in 2 others septicemia was found (in one patient during the course of an abscess of the abdominal integument).

In this group of 50 patients two types of asymptomatic complications occurred: in 25 patients (50%) it was thrombocytomia with a median platelet count of  $788 \times 10^9/l$  ( $486 - 2147 \times 10^9/l$ ), and in 14 patients (28%) a splenic vein thrombosis was evidenced by a Doppler examination. Both in the case of thrombocytomia, as well as in asymptomatic thrombosis of the splenic vein stump, low molecule heparins were administered in doses from 2000 to 6000 anti-X units per 24 h and/or indobufen in 150 mg/24 h for at least 7 days.

## Discussion

Table V presents the compilation of data from the literature and from our own observations on the influence of a splenectomy on the postoperative course in patients with hematological proliferative disorders.

In a long-term post splenectomy observation, an essential operative risk develops in patients with idiopathic myelofibrosis and is related to the blastic trans-

**Tabela IV. Wpływ splenektomii na obraz morfologii krwi u 50 chorych z różnymi chorobami rozrostowymi do 14 dnia po zabiegu**  
**Table IV. Effect of splenectomy on blood cell in 50 patients with various proliferative disease up to 14 days after treatment**

Wskaźniki do splenektomii Indications for splenectomy	Średnia masa śledziony [g] (wartości skrajne) Spleen mean weight in [g] (extreme values)	Średnia wartość (wartości skrajne) Mean value (extreme values)						Różnica wartości Value difference		
		Przed splenektomią Before splenectomy			Po splenektomii After splenectomy			E	L	Plt
		E	L	Plt	E	L	Plt	E	L	Plt
Objawy uciskowe n = 11 Compression symptoms n = 11	3161 (1500–5000)	11,1 (2,1–39,2)	165,1 (444,0–777,0)	3,68 (2,44–4,7)	22,2 (4,6–76,0)	772,0 (100,0–2147,0)	–0,02	+11,1	+606,9	
Hipersplenizm z cytopenią n = 11 Hypersplenism with cytopenia n = 11	1310 (551–2550)	10,1 (1,0–35,0)	87,0 (6,0–300,0)	3,71 (3,01–5,0)	14,5 (2,3–39,6)	370,0 (61,0–1000,0)	+0,07	+4,4	+283,0	

E, erythrocytes  $\times 10^{12}/l$ ; leukocyty  $\times 10^9/l$ ; L, leucocytes  $\times 10^9/l$ ; Plt, platelets  $\times 10^9/l$ ; płytki krwi  $\times 10^9/l$ ; n, number of patients, liczba chorych

formation of lymphocytes [9]. The transformation risk was assessed as 16–27% in groups of patients undergoing splenectomy due to myelofibrosis [11, 12]. The relationship of a blastic transformation with a splenectomy is questioned, as it has not been proven that the transformation could not be a result of natural disease progression [12]. In our observations the blastic transformation occurred in 5 out of 9 (55%) post splenectomy patients with a diagnosis of primary myelofibrosis.

In all cases, a erythropoiesis focus was found in the removed spleens. The connection between the foci of the extramedullary myelopoiesis and myelofibrosis pathology is the subject of our separate paper [13].

In patients with idiopathic myelofibrosis, a rapid enlargement of liver was observed after spleen removal, as well as an increase in the blood of certain biochemical indexes of liver dysfunction such as: bilirubin, alkaline phosphatase and gamma glutamyltranspeptidase ( $\gamma$ -GT) [1, 3, 14]. A gradual hepatomegaly in myelofibrosis patients has recently been observed by Tefferi [12], and our study confirmed these observations.

Bacterial infections, bleedings and phlebothrombosis often developed as post splenectomy complications in patients with myelofibrosis and occurred in 42%, 15% and 12% of patients respectively [15]. In our patients bacterial infections were observed in 4 cases (8%), post-operative bleeding in 7 (14%) and portal vein thrombosis syndrome in 1 (2%). One patient died immediately after the splenectomy due to a cerebral hemorrhage. Post splenectomy mortality rate in patients with myelofibrosis is assessed at between 5–10% [16].

In 14 (28%) patients we observed an asymptomatic thrombosis of the splenic vein. In the group of patients splenectomized due to various hematological indications, an asymptomatic thrombosis of the splenic vein was observed in 6.7% of patients [17]. In the group undergoing splenectomy due to myelofibrosis, the venous thrombosis rate was 12% [1]. Thrombocytosis and rheological disorders resulting from spleen removal, in particular, concerning large spleen weights, are likely to play an etiological role in this respect [1].

Thrombocytosis, sometimes very substantial, was similarly to our cases as well as to those observed by other authors [12, 15, 18].

Antithrombotic prophylaxis reduces the risk of clots in particular in the area of the deep veins of the lower limbs, as well as the risk of pulmonary embolism, however it does not seem to prevent portal vein thrombosis [19] that requires further observations.

A large spleen (over 3000 g) increases, by 75%, the risk of portal vein thrombosis [19]. About 63% of complications occurred in patients in whom the weight of the removed spleen exceeded 2000 g, and only 29% of complications were observed in those who had the weight of the removed spleen below 2000 g [20]. In the group of our patients with a negative response to a splenectomy, the median weight of the removed spleens exceeded 2000 g.

**Tabela V. Porównanie własnych wyników z danymi piśmienniczymi dotyczącymi splenektomii**  
**Table V. Comparison of the own results and data from the literature concerning splenectomy in hematological disorders**

Autor rok publikacji <i>Author, year of publication</i>	Liczba chorych <i>Number of patients</i>		Poprawa (% chorych) <i>Improvement (% patients)</i>	Średni czas obserwacji po splenektomii (miesiące) <i>Mean observation time after splenectomy (months)</i>	Ciężkie powikłania kliniczne (% chorych) <i>Serious clinical complications (% patients)</i>	Zgony związane ze splenektomią (% chorych) <i>Splenectomy related deaths (% patients)</i>
	Ogółem <i>Total</i>	Zwłóknienie szpiku <i>Myelofibrosis</i>				
Wyniki własne <i>Own results</i>	50	9	52	26	22	2
Schwartz SI, 1975 [14]	250	23	84			7
Jacobson P <i>et al.</i> , 1992 [7]	96		Brak poprawy <i>No improvement</i>			4
Tefferi A <i>et al.</i> , 2000 [17, 18]	223	223	80	27		9
Arnoletti JP <i>et al.</i> , 1999 [2]	83				27	6

choroby [12]. W obserwacji autorów niniejszej pracy transformacja blastyczna wystąpiła u 5 z 9 chorych (55%) po splenektomii z rozpoznaniem pierwotnego zwłóknienia szpiku.

We wszystkich przypadkach w usuniętej śledzionie stwierdzono ogniska erytropoezy. Związek ognisk mielopoezy pozaszpikowej z patologią zwłóknienia szpiku jest przedmiotem odrębnej pracy autorów [13].

U chorych z samoistnym zwłóknieniem szpiku obserwowano po usunięciu śledziony szybkie powiększanie się wątroby i wzrost we krwi niektórych wskaźników biochemicznych uszkodzenia wątroby, takich jak bilirubiny, fosfatazy alkalicznej oraz transpeptydazy gamma-glutamylowej ( $\gamma$ -GT) [1, 3, 14]. Stopniowe powiększanie się wątroby u chorych ze zwłóknieniem szpiku obserwowano ostatnio Tefferi [12]. W materiale autorów niniejszej pracy potwierdzono te spostrzeżenia.

Częstymi powikłaniami po splenektomii u chorych ze zwłóknieniem szpiku były zakażenia bakteryjne, krwawienia i zakrzepy żyłne. Powikłania te dotyczyły odpowiednio 42%, 15% i 12% chorych [15]. U przedstawianych chorych zakażenia bakteryjne obserwowano u 4 (8%), krwawienie pooperacyjne u 7 pacjentów (14%) i zespół zakrzepowy w żyłę wrotnej u 1 osoby (2%). Jeden chory zmarł bezpośrednio po splenektomii z powodu wylewu do ośrodkowego układu nerwowego. Śmiertelność po splenektomijną u chorych ze zwłóknieniem szpiku ocenia się na 5–10% [16].

U 14 chorych (28%) obserwowano bezobjawową zakrzepicę żyły śledzionowej. W grupie chorych poddanych splenektomii z różnych wskazań hematologicznych bezobjawową zakrzepicę żyły śledzionowej obserwowano u 6,7% chorych [17]. W grupie chorych po splenektomii z powodu zwłóknienia szpiku częstość zakrzepów żylnych wyniosła 12% [1]. Etiologiczne znaczenie mają prawdopodobnie nadpłytkowość i zaburzenia reologiczne wynikające z usunięcia śledziony, zwłaszcza o dużej masie [1].

Nadpłytkowość, niekiedy bardzo znaczna, była podobnie jak w badanym materiale obserwowana przez innych autorów [12, 15, 18].

Profilaktyka przeciwzakrzepowa zmniejsza ryzyko zakrzepów, zwłaszcza w obrębie żył głębokich kończyn

A positive response encouraging the use of splenectomy as a treatment method was found in patients with a primary lymphoma of the splenic marginal zone. The choice of treatment method (including splenectomy effectiveness) is still the subject of clinical research [21]. Complete survival after a combined treatment with cytostatic chemotherapy and splenectomy is estimated at 5 years in 70% of patients [22]. Splenectomy seems to be included in this group as an effective treatment method in spite of the early occupation of the bone marrow in nearly 100% of patients [21].

## Conclusions

1. An improvement after a splenectomy was achieved in 52% of patients with hematological proliferative disorders and it lasted during the observation period of not less than 6 months (mean time 31 months).
2. The best results were achieved in patients with a primary splenic marginal zone lymphoma (including 33% of the complete clinical remission).
3. In patients with primary myelofibrosis the improvement was only symptomatic and short-lived.

dolnych, jak również ryzyko zatorów płucnych. Wydaje się jednak, że nie zapobiega zakrzepicy żyły wrotnej [19], co wymaga dalszych obserwacji.

Duża śledziona (> 3000 g) o 75% zwiększa ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyły wrotnej [19]. Około 63% powikłań dotyczyło chorych, u których masa usuniętej śledziony przekraczała 2000 g, a tylko 29% powikłań obserwowano u chorych z masą śledziony poniżej 2000 g [20]. W grupie chorych opisywanych w niniejszej pracy charakteryzujących się złą odpowiedzią na splenektomię średnia masa usuniętych śledzion przekraczała 2000 g.

Dobrą odpowiedź, zachęcającą do stosowania splenektomii jako metody leczenia, autorzy stwierdzili u cho-



rych z pierwotnym chłoniakiem strefy brzeżnej śledziony. Wybór metody leczenia (w tym skuteczność splenektomii) jest nadal przedmiotem badań klinicznych [21]. Całkowite przeżycie po skończonym leczeniu chemioterapią cytostatyczną i splenektomią ocenia się na 5 lat u 70% chorych [22]. Splenektomia wydaje się w tej grupie skuteczną metodą leczenia u blisko 100% chorych, mimo wczesnego zajęcia szpiku [21].

## Wnioski

1. Poprawę po splenektomii uzyskano u 52% chorych z hematologicznymi chorobami rozrostowymi. Poprawa utrzymywała się w czasie obserwacji nie krótszym od 6 miesięcy (średnio 31 miesięcy).
2. Najlepsze rezultaty uzyskiwano u chorych z pierwotnym chłoniakiem strefy brzeżnej śledziony (w tym 33% całkowitej remisji klinicznej).
3. U chorych z pierwotnym zwłóknieniem szpiku poprawa była tylko objawowa i krótkotrwała.

## Piśmiennictwo (References)

1. Akpek G, McAneny D, Weintraub L. Risk and benefits of splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a retrospective analysis of 26 cases. *J Surg Oncol. (Suppl.)* 2001; 77: 42–48.
2. Delperio JR, Houvenaeghel G, Orsani P *et al.* Splenectomy for hypersplenism in chronic lymphocytic leucemia and malignant non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Surg.* 1990; 77: 443–449.
3. Mesna RA, Elliott A, Tefferi A. Splenectomy in chronic myeloid leukemia and myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood Reviews.* 2000; 14: 121–129.
4. Rudowski W, Scharff R, Ziemiński M *et al.* Dwadzieścia lat doświadczeń w leczeniu splenektomią niektórych zespołów hematologicznych. *Polski Przegląd Chirurgiczny* 1980; 52: 939–945.
5. Maj S. Splenektomia w chłoniakach złośliwych. In: *Chirurgia śledziony* (ed.) Rudowski W, Pawelski S, PZWL, Warszawa 1982: 209–223.
6. Jacobson P, Wood L, Dent DM. Splenectomy in chronic myeloproliferative syndromes. A retrospective risk — versus — benefit analysis. *South African Medical Journal* 1992; 81: 499–503.
7. Schwartz SI. Myeloproliferative disorders. *Ann Surg.* 1975; 182: 464–471.
8. Shenn SB. The spleen and its disorders. In: *Hematology* (ed.) Hoffman R. Churchill Livingstone, 3<sup>rd</sup> ed. 2000: 821–846.
9. Lafaye F, Rani JD, Clot P *et al.* Risk and benefits of splenectomy

in myelofibrosis: an analysis of 39 cases. *Nouv Rev Fr Hematol.* 1994; 36: 359–362.

10. Stevovic D, Dugalic D, Pesko P *et al.* Early postoperative complications in elective splenectomy in hematologic diseases. *Acta Chirurgica Jugoslavica*, 1989; 36: 257–267.
11. Barosi G, Ambrosetti A, Centra A *et al.* Splenectomy and risk of blast transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Italian Cooperative Study Group on Myeloid Metaplasia. *Blood* 1998; 91: 3630–3636.
12. Tefferi A. Treatment Approaches in Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia. The Old and the New. *Seminars in Hematology* 2003; 40: 18–21.
13. Mendek-Czajkowska E, Słomkowski M, Zdebska E *et al.* Hemoglobin F in primary myelofibrosis and in myelodysplasia. *Clin Lab Haem.* 2003; 25: 289–292.
14. Lopez-Guillermo A, Cervantes F, Bruguera M *et al.* Liver dysfunction following splenectomy in idiopathic myelofibrosis: a study of 10 patients. *Acta Haematol.* 1991; 85: 184–188.
15. Horowitz J, Smith JL, Weber TK *et al.* Postoperative complications after splenectomy for hematologic malignancies. *Ann Surg.* 1997; 225: 131–132.
16. Li Z, Gooley T, Appelbaum FR, Deeg J. Splenectomy and hemopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Blood* 2001; 97: 2180–2181.
17. Chaffanjon PC, Brichon PY, Ranchoup Y *et al.* Portal vein thrombosis following splenectomy for hematologic disease: prospective study with Doppler color flow imaging. *World Journal of Surgery* 1998; 22: 1082–1086.
18. Arnoletti JP, Karan J, Rodsky J. Early postoperative complications of splenectomy for hematologic disease. *Am J Clin Oncol.* 1999; 22: 114–118.
19. Mohren M, Markmann J, Dworschak U *et al.* Tromboembolic complications after splenectomy for hematologic diseases. *Am J Hematol.* 2004; 76: 143–147.
20. Tefferi A, Mesa RA, Nagorney DM *et al.* Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single — institution experience with 223 patients. *Blood* 2000; 95: 2226–2232.
21. Iannitto E, Ambrosetti A, Ammatuna E *et al.* Splenic marginal zone lymphoma with or without villous lymphocytes. Hematologic findings and outcomes in a series of 57 patients. *Cancer* 2004; 101: 2050–2057.
22. Audouin J, Turneau A, Molina T *et al.* Patterns of bone marrow involvement in 58 patients presenting primary splenic marginal zone lymphoma with or without circulating villous lymphocytes. *Br J Haematol.* 2003; 122: 411–412.

### Adres do korespondencji (Address for correspondence):

Dr med. Ewa Mendek-Czajkowska  
Klinika Hematologiczna, Instytut Hematologii i Transfuzjologii  
ul. Chocimska 5  
00–957 Warszawa  
tel.: (022) 849–36–51 w. 233, faks: (022) 848–89–70

Praca wpłynęła do Redakcji: 20.09.2004 r.

