



Haarzell-Leukämie (HZL)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und
Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Mathias Freund

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.dgho-onkopedia.de

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Definition und Basisinformation.....	2
1.1 Häufigkeit	2
1.2 Risikofaktoren	2
2 Vorbeugung und Früherkennung.....	2
3 Klinisches Bild	2
4 Diagnose	3
4.1 Klassifikation.....	3
4.2 Diagnostik.....	4
4.3 Differentialdiagnose.....	5
5 Therapie.....	7
5.1 Therapie der klassischen Haarzell - Leukämie	7
5.1.1 Chemotherapie	8
5.1.1.1 Cladribin (2-Chlorodeoxyadenosin, 2-CdA)	8
5.1.1.2 Pentostatin (Deoxycoformicin)	8
5.1.1.3 Supportive Maßnahmen bei Chemotherapie.....	9
5.1.2 Immuntherapie	9
5.1.2.1 Interferon alpha (IFN alpha)	9
5.1.2.2 Rituximab	9
5.1.2.3 Chemoimmuntherapie	9
5.1.3 Weitere medikamentöse Therapie	10
5.1.4 Splenektomie.....	10
5.2 Therapie der Haarzell - Leukämie Variante	10
6 Kontrollen / Nachsorge.....	11
7 Prognose.....	11
8 Literatur.....	11
9 Aktive Studien	13
10 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle.....	14
11 Medikamentöse Tumorthherapie - Zulassung.....	14
12 Studienergebnisse	14
13 Links	14
14 Anschriften der Verfasser.....	14
15 Interessenkonflikte	15

Haarzell-Leukämie (HZL)

Stand: September 2012

Autoren: Bernhard Josef Wörmann, Mathias J. Rummel, Max Solenthaler, Michael Steurer, Anthony D. Ho

1 Definition und Basisinformation

Die Haarzell - Leukämie (HZL) ist eine maligne Erkrankung der B Lymphozyten und gehört zu den indolenten Lymphomen. Der Name stammt vom mikroskopischen Aspekt der Leukämiezellen mit charakteristischen, feinen Zytoplasma - Ausläufern [1,2].

1.1 Häufigkeit

Die Haarzell - Leukämie ist selten mit einer Inzidenz von etwa 0,3 / 100.000 Personen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 50 und 55 Jahren. Die Altersspanne ist sehr breit, Kinder sind nicht betroffen. Bei Männern tritt die Erkrankung vier- bis fünfmal häufiger als bei Frauen auf [1].

1.2 Risikofaktoren

Die Ursache der Haarzell - Leukämie ist nicht geklärt. Als exogene Risikofaktoren wird u. a. die Exposition gegenüber Insektiziden oder Herbiziden diskutiert [3].

2 Vorbeugung und Früherkennung

Es gibt keine Evidenz für wirksame Maßnahmen zur Vorbeugung und Früherkennung.

3 Klinisches Bild

Charakteristisch für die Haarzell - Leukämie sind Zytopenie und Splenomegalie [4]. Die Zytopenie ist bedingt durch eine progrediente Insuffizienz des Knochenmarks, verursacht durch die Kombination aus leukämischer Infiltration, Hämatopoese-supprimierenden Zytokinen wie TNF alpha, einhergehender Retikulinfaservermehrung und durch die Folgen der Splenomegalie. Die Symptome sind allgemeine Müdigkeit, Schwäche und Blässe aufgrund der Anämie, Infektionen bei Neutropenie und Blutungsneigung bei Thrombozytopenie. Etwa 70% der Haarzell - Leukämien haben eine Panzytopenie. Druckgefühl im linken Oberbauch

kann Symptom der Splenomegalie sein. Weitere seltenere Symptome sind Hepatomegalie (20%), Lymphadenopathie (<10%), Autoimmunphänomene (Vaskulitis, Polyarthrit), Skelettmanifestation (Osteolysen) und B Symptomatik. Von letzterer müssen infektiöse Komplikationen, auch mit ungewöhnlichen Erregern, abgrenzt werden. Der Verlauf der Haarzell - Leukämie ist langsam mit individuell variablem, häufig undulierendem Verlauf.

4 Diagnose

4.1 Klassifikation

Es werden zwei Formen unterschieden, die sog. klassische Haarzell - Leukämie und die Variante, siehe Tabelle 1 [5]. Die Variante der Haarzell - Leukämie (HZL-V) unterscheidet sich sowohl klinisch, als auch zytologisch, immunologisch und zytochemisch von der klassischen HZL [6,7]. Die HZL-V geht typischerweise mit einer Leukozytose zwischen 15.000 bis über 400.000 / μ l einher. Morphologisch weisen diese Zellen einen zentralen Nukleus mit dichtem Chromatin und einem prominenten Nukleolus auf, wobei die Erscheinungsform einer Mischung aus Haarzelle und Prolymphozyt entspricht. Immunphänotypisch sind die Zellen der HZL-V im Gegensatz zur klassischen HZL CD25-negativ. Die Expression von CD103 kann unterschiedlich ausgeprägt sein.

Neu sind die Erkenntnisse zur Bedeutung der *BRAF* V600E Mutation. Sie wird bei 80-100% der Patienten mit klassischer Haarzell-Leukämie nachgewiesen, nicht bei der Haarzell-Leukämie Variante [8,9]. Die *BRAF* V600E Mutation ist ebenfalls nicht nachweisbar bei klassischen Haarzell-Leukämien mit IGHV4-34 Genumlage-
rung [9].

Tabelle 1: Klassifikation der Haarzell - Leukämie

	Klassische Haarzell - Leukämie	Haarzell - Leukämie Variante
Relative Häufigkeit (%)	90 - 95	5 - 10
Geschlechtsverteilung	4 : 1 (M : W)	1 - 2 : 1 (M : W)
Alter (median, Jahre)	50 - 55	> 70
Lymphozytose im periphe- ren Blut (%)	≤ 10	≥ 90

Tabelle 1: Klassifikation der Haarzell - Leukämie

Monozyten im peripheren Blut	Erniedrigt	Normal
Hämoglobin	Anämie bei 85 % der Patienten	häufig normal
Thrombozytopenie	Thrombozytopenie bei 80 % der Patienten	häufig normal
Immunphänotyp ¹	reife B Zelle, CD11c +, CD103 +, CD25 +	reife B Zelle, CD11c +, CD103 +/-, CD25 -
Immunhistochemie	DBA.44 + Cyclin D1 + Annexin A1 +	DBA.44 + Cyclin D1 + Annexin A1 -
Genotyp	<i>BRAF</i> V600E Mutation	<i>BRAF</i> Wildtyp

Legende: ¹nach CD Klassifikation - Cluster of Differentiation, bestimmt in der multiparametrischen durchflusszytometrischen Immunphänotypisierung

Eine zweite Haarzell-Leukämie Variante wurde in Japan beschrieben, ist aber nicht Bestandteil dieser Leitlinie.

4.2 Diagnostik

Der diagnostische Algorithmus ist in Basis- und Spezialuntersuchungen unterteilt, siehe Tabelle 2. Trotz der typischen Lymphozytopenie sind bei den meisten Patienten Haarzellen im peripheren Blut nachweisbar. Standard in der Diagnostik ist die multiparametrische Immunphänotypisierung mit mindestens 4 Fluoreszenzfarbstoffen und einer Sensitivität von $< 1 / 1000$ Zellen. Die zytochemische Bestimmung der Tartrat-resistenten sauren Phosphatase (TRAP) hat mittlerweile nur noch historische Bedeutung. Nicht selten ist eine Punctio sicca aufgrund der vermehrten Faserbildung im Knochenmark. Eine molekulargenetische Untersuchung ist in der Regel nicht erforderlich. Der Nachweis einer *BRAF* V600E Mutation kann nützlich in der differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber ande-

ren indolenten Non-Hodgkin Lymphomen und der Haarzell-Leukämie Variante sein.

Tabelle 2: Diagnostik bei Verdacht auf Haarzell - Leukämie

	Material / Methode	Untersuchung
Basis	peripheres Blut	Differentialblutbild, einschl. Retikulozyten, automatisiert und mikroskopisch
		GOT, GPT, AP, CRP, Ferritin LDH, Vitamin B12, Folsäure
	Sonographie	Abdomen
Spezial	peripheres Blut	durchflusszytometrische Immunphänotypisierung
	Knochenmark - Aspirat	Panoptische Färbung, durchflusszytometrische Immunphänotypisierung,
	Knochenmark - Biopsie	Histologie Immunhistochemie Faserfärbung

4.3 Differentialdiagnose

Die Differentialdiagnostik von Zytopenie und Splenomegalie ist umfangreich. Die häufigeren Erkrankungen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Differentialdiagnose bei Verdacht auf Haarzell - Leukämie

Panzytopenie	Splenomegalie (Hypersplenismus)	Zytopenie und Splenomegalie
---------------------	--	------------------------------------

Tabelle 3: Differentialdiagnose bei Verdacht auf Haarzell - Leukämie

Reaktive / toxische Knochenmarksveränderungen	Pfortaderthrombose unklarer Genese	Non-Hodgkin Lymphome : • Splenisches Marginalzonen - Lymphom (mit villösen Lymphozyten) • andere: follikuläres Lymphom, lymphozytisches Lymphom (CLL¹), PLL, Morbus Waldenström u. a.
Vitamin B12 - Mangel	Budd - Chiari - Syndrom	Hämolytische Anämie, Evans Syndrom
Folsäure - Mangel	Leberzirrhose mit portaler Hypertension	Felty - Syndrom
Myelodysplastisches Syndrom		Primäre Myelofibrose
Akute Leukämie		Morbus Gaucher
Non - Hodgkin Lymphome im Stadium IV		Hämophagozytose-Syndrom
Aplastische Anämie		
Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)		
Primäre Myelofibrose		

Legende: ¹CLL - chronisch lymphatische Leukämie; PLL - Prolymphozytenleukämie;

5 Therapie

5.1 Therapie der klassischen Haarzell - Leukämie

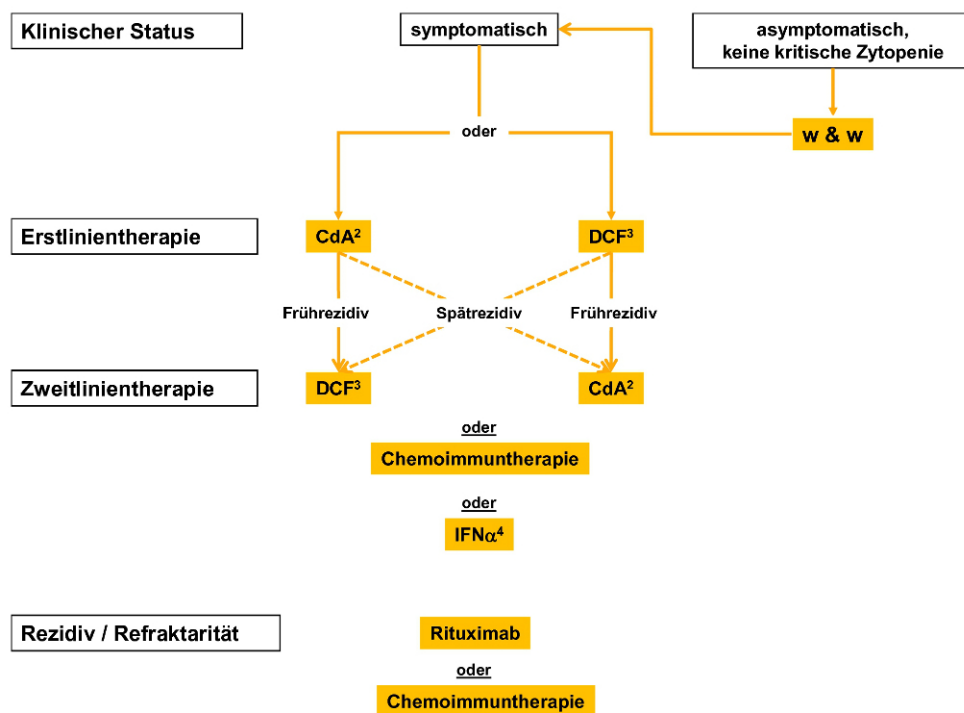
Die klassische Haarzell - Leukämie ist eine gut behandelbare Erkrankung. Die Einleitung der kausalen Therapie ist bei symptomatischer Erkrankung indiziert. Bei asymptomatischen Patienten sollen regelmäßige Blutbild - Kontrollen in mindestens dreimonatigen Abständen zur Beurteilung der Krankheitsdynamik durchgeführt werden.

Kriterium für die Entscheidung zum Therapiebeginn bei asymptomatischen Patienten ist die Progredienz der Zytopenie mit

- neutrophilen Granulozyten $< 1.000 / \mu\text{l}$ und / oder rezidivierenden Infekten und / oder
- Thrombozyten $< 100.000 / \mu\text{l}$ und / oder
- Hämoglobin $< 11 \text{ g} / \text{dl}$ und / oder

Ein Algorithmus für die Differentialtherapie ist in Abbildung 1 dargestellt [10-12].

Abbildung 1: Therapie - Algorithmus



Legende: ¹w & w - watch and wait, beobachtendes Verhalten; ²CdA - Cladribin, 2Chlorodeoxyadenosin; ³Deoxycoformicin; ⁴IFN alpha - Interferon alpha;

Mindestziel der Therapie ist eine anhaltende Normalisierung des Blutbildes. Das Erreichen einer kompletten Remission ist mit einem längeren progressionsfreien Überleben assoziiert, die Gesamtüberlebenszeit wird jedoch dadurch nicht beeinflusst. Der Wert einer zusätzlichen Therapie zur Eradikation von minimaler Resterkrankung ist nicht gesichert. Der Zulassungsstatus der Medikamente ist in Tabelle 4 zusammengefasst.

5.1.1 Chemotherapie

Die höchste Wirksamkeit haben Purin - Analoga. Sowohl 2-Chlorodeoxyadenosin (Cladribin, 2-CdA) als auch Dexoycoformicin (Pentostatin, DCF) sind wirksam. Eine prospektiv randomisierte Studie zum Vergleich der beiden Substanzen wurde bisher nicht durchgeführt. In Deutschland hat sich 2-CdA stärker durchgesetzt, in Österreich und in der Schweiz ist nur diese Substanz als Medikament zugelassen.

5.1.1.1 Cladribin (2-Chlorodeoxyadenosin, 2-CdA)

Patienten mit der klassischen HZL haben Ansprechraten von 95 - 98%, davon komplette Remissionen bei über 75% der Patienten [13-15]. Zur Applikation von Cladribin gibt es verschiedene Möglichkeiten mit vergleichbaren Ansprechraten (siehe medikamentöse Tumorthherapie):

1. subkutan täglich über 5 Tage [16]
2. intravenös täglich über 5 - 7 Tage [14,15]
3. intravenös wöchentlich über 6 Wochen [14,15]

Die subkutane Gabe erfolgt als Bolus einmal täglich. Die intravenöse Gabe kann als Infusion über 2 Stunden oder als Dauerinfusion über 24 Stunden erfolgen. Information zum Zulassungsstatus sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Standard ist die Verabreichung von einem Zyklus. Die Evaluation des Remissionsstatus soll erst 4 Monate nach dem Cladribin - Zyklus erfolgen, weil die Zeitdauer bis zur optimalen Remission bei der HZL typischerweise länger ist. Nur bei unzureichendem klinischem Ansprechen kann ein zweiter Kurs erwogen werden.

Etwa 50 % der Patienten rezidivieren innerhalb von 15 Jahren. Im Rezidiv ist eine erneute Therapie mit Purin - Analoga möglich, insbesondere dann, wenn die vorausgegangene Remission nach Cladribin lang anhaltend gewesen war (> 3 Jahre). Patienten, die nach initialer Interferon - Therapie rezidivieren oder auf Interferon resistent werden, können auf Cladribin gut ansprechen. Sie unterscheiden sich prinzipiell nicht von den vorher unbehandelten HZL - Patienten.

5.1.1.2 Pentostatin (Deoxycoformicin)

Pentostatin ist ein spezifischer Adenosin-Deaminase (ADA) - Inhibitor. Das Enzym ADA ist für die Entwicklung von T- und B- Lymphozyten unentbehrlich, die Inhibition von ADA wirkt daher lymphozytotoxisch. Durch die Therapie mit Pentostatin werden Remissionsraten von > 90% erreicht, komplette hämatologische Remissionen bei > 75% der Patienten [17-19].

Die Applikation erfolgt intravenös in zwei- bis dreiwöchentlichen Abständen über mindestens 3 Monate (insgesamt 6 - 9 Zyklen). In einer randomisierten Studie war Pentostatin gegenüber Interferon-alpha überlegen [20]. Auch bei Pentostatin ist eine erneute Behandlung nach lang anhaltender Remission (> 3 Jahre) möglich. Nach mangelhaftem Ansprechen auf Cladribin ist eine Therapieumstellung auf Pentostatin möglich [20].

5.1.1.3 Supportive Maßnahmen bei Chemotherapie

Sowohl Cladribin als auch Pentostatin werden renal eliminiert, so dass besonderes Augenmerk auf die Überwachung der Nierenfunktionsparameter gelegt werden sollte. Durch entsprechende Dosisadaptation kann eine Überdosierung und eine eventuell daraus resultierende protrahierte Zytopenie vermieden werden.

Bei einem Abfall der T-Helferzellen (CD4+) auf $<200/\mu\text{l}$ wird eine kontinuierliche *Pneumocystis jirovecii* Prophylaxe mit Cotrimoxazol/Trimethoprim empfohlen, gegebenenfalls auch eine zusätzliche antibiotische und / oder antimykotische Prophylaxe. Der Nutzen einer routinemäßigen G-CSF Anwendung ist nicht gesichert, kann aber im Einzelfall erwogen werden.

5.1.2 Immuntherapie

5.1.2.1 Interferon alpha (IFN alpha)

Interferon alpha war in den 80er Jahren die übliche und einzig verfügbare Therapie und hat erstmals die medikamentöse Behandlung der Haarzell - Leukämie ermöglicht. Die Ansprechraten betragen 75-80 %, wobei < 20 % der Patienten eine komplette Remission erreichen [21,22]. Interferon wird subkutan appliziert. Die wirksame Dosierung beträgt 2-3 Mio. Einheiten 3-5 x/Woche über eine Dauer von 18 bis 24 Monaten, aber zum Teil auch über einen sehr viel längeren Zeitraum. Die Wirkung des Interferons tritt nur langsam ein, teilweise sogar mit einer vorübergehenden Verschlechterung der Blutbildparameter in den ersten 2-3 Monaten. Die Rezidivrate liegt bei weit > 50 % innerhalb von 10 Jahren. Randomisierte Studien haben eine Überlegenheit von Pentostatin gegenüber IFN alpha gezeigt bei den Remissionsraten und bei der Zeit bis zum Rezidiv. Bezüglich der Gesamtüberlebenszeit gibt es keine Unterschiede [22].

Mögliche Indikationen für eine Interferon alpha-Therapie sind Fieber unklarer Genese, eine atypische Mykobakterien-Infektion sowie Krankheitsprogression nach Therapie mit 2-CdA und Rituximab.

5.1.2.2 Rituximab

Die Zellen der Haarzell - Leukämie sind CD20 positiv und sind damit empfindlich gegenüber der Wirkung von Rituximab. Die Remissionsraten in Phase II Studien liegen bei 50 - 80 %, komplette hämatologische Remissionen werden bei 20 - 50 % der Patienten erreicht [23]. Die Remissionen sind jedoch zumeist nicht lang anhaltend. Rituximab wird intravenös alle 4 Wochen über 2 - 4 Kurse gegeben.

5.1.2.3 Chemoimmuntherapie

Die kombinierte Chemoimmuntherapie von Purinanaloga und Rituximab ist bei anderen indolenten B Zell Lymphomen effektiver als die Chemotherapie in Bezug auf die Remissionsraten, das progressionsfreie Überleben und in einigen Entitäten auf die Gesamtüberlebenszeit. Bei der Haarzell-Leukämie wird die Kombination in zwei unterschiedlichen Konzepten getestet:

- Chemotherapie, gefolgt von Rituximab

Ziel dieses Konzeptes ist die Eradikation minimaler Resterkrankung in hämatologischer Remission nach Cladribin oder Pentostatin. In einer Phase II Pilotstudie erreichten alle 36 Patienten nach Rituximab eine komplette Remission [24]. Langzeitdaten liegen noch nicht vor.

- Chemotherapie, kombiniert mit Rituximab

Diese Therapie wird bei Patienten im Rezidiv nach Therapie mit einem Purinanalogon evaluiert. Eingesetzt werden Cladribin, Pentostatin oder Fludarabin in Kombination mit Rituximab. Die Raten kompletter hämatologischer Remissionen liegen bei bis zu 90% [25,26].

Ungeklärt ist die Frage, ob eine Chemoimmuntherapie in der Erstlinientherapie die Überlebenszeit der Patienten mit Haarzell-Leukämie verbessert.

5.1.3 Weitere medikamentöse Therapie

Die klassische Haarzell - Leukämie hat nur eine geringe Sensitivität gegenüber den üblichen Medikamenten der anderen indolenten Non- Hodgkin Lymphome. Eine Weiterentwicklung der Immuntherapie sind Toxin - gekoppelte monoklonale Antikörper [27].

Der Nachweis der *BRAF* V600E Mutation bietet einen neuen Angriffspunkt für molekular-gezielte Therapie bei Patienten mit klassischer Haarzell-Leukämie, z. B. mit Vemurafenib [28]. Wegen der nicht unerheblichen Nebenwirkungen ist diese Therapie nur im Rahmen klinischer Studien indiziert.

5.1.4 Splenektomie

Die Splenektomie war die erste effektive Therapie der Haarzell - Leukämie und führte bei bis zu 70% der Patienten zu hämatologischen Remissionen [29]. Allerdings liegt die Rezidivrate > 90%. Bei Patienten mit klassischer Haarzell - Leukämie gehört die Splenektomie nicht mehr zur Standardtherapie, sie kann jedoch bei mit Cladribin und Interferon alpha vorbehandelten und therapierefraktären Patienten sowie bei symptomatischer Splenomegalie in Erwägung gezogen werden.

5.2 Therapie der Haarzell - Leukämie Variante

Im Gegensatz zur klassischen HZL, die einen chronisch-schleichenden Verlauf nimmt, präsentiert sich die HZL-V aggressiv mit kürzeren Überlebenszeiten und schlechtem Ansprechen auf herkömmliche Therapieformen [6]. Die Ansprechraten auf Purin - Analoga liegen bei etwa 50%. Diese Patienten sprechen auch schlecht auf IFN alpha oder Zytostatika wie Alkylantien an. Die Splenektomie ist eine Therapieoption bei Patienten, die nicht auf Purin - Analoga ansprechen oder ein kurzfristiges Rezidiv erleiden.

6 Kontrollen / Nachsorge

Die Haarzell - Leukämie ist eine chronische Erkrankung. Auch Spätrezidive sind möglich. Ein prospektiv evaluiertes Kontrollprogramm gibt es nicht. Empfohlen wird ein risikoadaptiertes Vorgehen: In den ersten 6 Monaten nach Erreichen des optimalen Ansprechens sind 4 wöchentliche Blutbildkontrollen sinnvoll, Sonographie Abdomen zur Kontrolle der Milzgröße alle 3 Monate. Bei stabiler hämatologischer Remission können die Untersuchungsintervalle für die Blutbilder auf 3 Monate bzw. für die Sonographie auf 6 Monate und mehr verlängert werden. Blutbildveränderungen, auch eine sich neu entwickelnde isolierte Monozytopenie legen wieder kürzere Kontroll-Intervalle nahe.

7 Prognose

Etwa 70% der Patienten mit Haarzell - Leukämie erreichen eine normale Lebenserwartung. Entscheidend ist das Ansprechen auf die medikamentöse Therapie [20]. In der aktuellen Auswertung einer Langzeitstudie an 242 Patienten erreichten 81% der Patienten eine komplette hämatologische Remission, das mittlere krankheitsfreie Überleben lag bei 16 Jahren [20, 30]. In einigen Studien wurde eine erhöhte Rate sekundärer Neoplasien beschrieben [31]. Allerdings sind die publizierten Daten und das Spektrum der beobachteten Malignome uneinheitlich. Patienten mit Haarzell-Leukämie sollen an den anerkannten und von den Kostenträgern finanzierten Maßnahmen der Vorbeugung und Früherkennung teilnehmen.

8 Literatur

1. Bournoncle B, Wiseman BK, Doan CA: Leukemic reticuloendotheliosis. Blood 16:609-630, 1958. PMID: 13560561
2. Schrek R, Donnelly WJ: Hairy cells in blood in lymphoreticular neoplastic disease and flagellated cells of normal lymph nodes. Blood 27:199-211, 1966. PMID:5322749
3. Hardell L, Eriksson M, Nordstrom M: Exposure to pesticides as risk factor for non-Hodgkin's lymphoma and hairy cell leukemia: pooled analysis of two Swedish case-control studies. Leuk Lymphoma 43:1043-1049, 2002. PMID:12148884
4. Hoffman MS: Clinical presentations and complications of hairy cell leukemia. Hematol Oncol Clin North Am 20:1065-1073, 2006. DOI:10.1016/j.hoc.2006.06.003
5. Matutes E: Immunophenotyping and differential diagnosis of hairy cell leukemia. Hematol Oncol Clin North Am 20:1051-1063, 2006. DOI:10.1016/j.hoc.2006.06.012
6. Matutes E, Wotherspoon A, Catovsky D: The variant form of hairy-cell leukemia. Best Practice & Research Clinical Haematology 16:41-56, 2003. DOI:10.1016/S1521-6926(02)00086-5

7. Arons E, Sontum T, Stetler-Stevenson M, Kreitman RJ: VH4-34+ hairy cell leukemia, a new variant with poor prognosis despite standard therapy. *Blood* 114:4687-4695, 2009. DOI:10.1182/blood-2009-01-201731
8. Ticacci E, Trifonov V, Schiavoni G et al.: BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 364:2305-2315, 2011. PMID: 21663470
9. Xi, Arons E, Navarro W et al.: Both variant and IGHV4-34-expressing hairy cell leukemia lack the BRAF V600E mutation. *Blood* 119:3330-3332, 2012. DOI: 10.1182/blood-2011-09-379339
10. National Cancer Institute: Hairy cell leukemia. Version vom 23. Februar 2012. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/hairy-cell-leukemia/HealthProfessional>
11. Golomb HM: Hairy cell leukemia: treatment successes in the past 25 years. *J Clin Oncol* 26:2607-2609, 2008. DOI:10.1200/JCO.2007.15.7420
12. Grever MR: How I treat hairy cell leukemia. *Blood* 115:21-28, 2010. DOI:10.1182/blood-2009-06-195370
13. Piro LD, Carrera CJ, Carson DA et al.: Lasting remissions in hairy-cell leukemia induced by a single infusion of 2-chlorodeoxyadenosine. *N Engl J Med* 322:1117-1121, 1990. PMID:1969613
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* 109:3672-3675, 2007. DOI:10.1182/blood-2006-08-042929
15. Zehnhausen R, Schmitz SF, Solenthaler M et al.: Randomized trial of daily versus weekly administration of 2-chlorodeoxyadenosine in patients with hairy cell leukemia: a multicenter phase III trial (SAKK 32/98). *Leuk Lymphoma* 50:1501-1511, 2009. DOI:10.1080/10428190903131755
16. von Rohr A, Schmitz SF, Tichelli A et al.: Treatment of hairy cell leukemia with cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) by subcutaneous bolus injection: a phase II study. *Ann Oncol* 13:1641-1619, 2002. DOI:10.1093/annonc/mdf272
17. Spiers AS, Parekh SJ, Bishop MB: Hairy-cell leukemia: induction of complete remission with pentostatin (2'-deoxycoformycin). *Lancet* May12:1080-1081, 1984. PMID:6144012
18. Ho AD, Thaler J, Mandelli F et al.: Response to pentostatin in hairy-cell leukemia refractory to interferon-alpha. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Cooperative Group. *J Clin Oncol* 7:1533-1538, 1989. PMID: 2789273
19. Grever MR, Kopecky K, Foucar MK, et al.: Randomized comparison of pentostatin versus interferon alfa-2a in previously untreated patients with hairy cell leukemia: an intergroup study. *J Clin Oncol* 13:973-982, 1995. PMID:7707126
20. Dearden CE, Else M, Matutes E et al.: Long-term results for pentostatin and cladribine treatment of hairy cell leukemia. *Leuk Lymph* 52 Suppl2:21-24, 2011. DOI: 10.3109/10428194.2011.565093
21. Quesada JR, Reuben J, Manning JT et al: Alpha interferon for induction of remission in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 310:15-18, 1984. PMID:6689734
22. Benz R, Siciliano RD, Stussi G et al.: Long-term follow-up of interferon-alpha induction and low-dose maintenance therapy in hairy cell leukemia.

- Eur J Haematol 82:194-200, 2009. DOI:10.1111/j.1600-0609.2008.01190.x
23. Nieva J, Bethel K, Saven A: Phase 2 study of rituximab in the treatment of cladribine-failed patients with hairy cell leukemia. Blood 102:810-813, 2003. DOI:10.1182/blood-2003-01-0014
 24. Ravandi F, O'Brien S, Jorgensen J et al.: Phase 2 study of cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukemia. Blood 118:3818-3823, 2011. DOI: 10.1182/blood-2011-04-351502
 25. Else M, Dearden CE, Matutes E et al.: Rituximab with pentostatin or cladribine: an effective combination treatment for hairy cell leukemia after disease recurrence. Leuk Lymphoma 52 Suppl2:75-78, 2011. DOI: 10.3109/10428194.2011.568650
 26. Gerrie AS, Zypchen LN, Connors JM: Fludarabine and rituximab for relapsed or refractory hairy cell leukemia. Blood 119:1988-1991, 2012. DOI: 10.1182/blood-2011-08-371989
 27. Kreitman RJ, Tallman MS, Robak T et al.: Phase I trial of anti-CD22 recombinant immunotoxin moxetumomab pasudotox (CAT-8015 or HA22) in patients with hairy cell leukemia. J Clin Oncol 30:1822-1828, 2012. DOI:10.1200/JCO.2011.38.1756
 28. Dietrich S, Glimm H, Andrulis M et al.: BRAF inhibition in refractory hairy-cell leukemia. N Engl J Med 366:2038-2040, 2012. PMID: 22621641
 29. Zakarija A, Peterson LC, Tallman MS: Splenectomy and treatments of historical interest. Best Pract Res Clin Haematol 16:57-68, 2003. DOI:10.1016/S1521-6926(02)00083-X
 30. Tallman MS, Hakimian D, Kopecky KJ et al.: Minimal residual disease in patients with hairy cell leukemia in complete remission treated with 2-chlorodeoxyadenosine or 2-deoxycoformycin and prediction of early relapse. Clin Cancer Res 5:1665-1670, 1995. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2315
 31. Hisada M, Chen BE, Jaffe ES et al.: Second cancer incidence and cause-specific mortality among 3104 patients with hairy cell leukemia: a population-based study. J Natl. Cancer Inst 99:215-222, 2007. DOI:10.1093/jnci/djk030

9 Aktive Studien

- Erstlinie

StiL NHL 3-2004: In der Studie zur Primärtherapie der HZL wird ein Zyklus mit einer Dosierung von 0,14 mg/kg Körpergewicht/Tag subkutan applizierbaren Cladribin an 5 aufeinander folgenden Tagen empfohlen. Es soll geprüft werden, ob die Patienten mit nicht optimalen Ansprechen auf einen Zyklus mit Cladribin, also Patienten mit noch nachweisbarer Resterkrankung (Erreichen einer partiellen Remission oder nachweisbarer Restinfiltration im Knochenmark, auch mittels Immunhistochemie) von einem zweiten Zyklus Cladribin profitieren; <http://www.stil-info.de/index.php?id=258>

- Rezidiv der klassischen Haarzellleukämie oder Haarzellleukämie - Variante unabhängig vom Stadium der Erkrankung

StiL NHL 4-2004: Auch die Kombination von subkutanen Cladribin mit Rituximab wird derzeit im Rahmen einer StiL Studie untersucht. Die Studie prüft die Effektivität (Rate der kompletten Remissionen, Gesamtremissionsrate und Remissionsdauer) und Toxizität (Akuttoxizität und Langzeittoxizität) der kombinierten Immun-/Chemotherapie mit subkutanen Cladribin plus Rituximab bei Patienten mit behandlungsbedürftiger rezidivierter Haarzellenleukämie oder mit Haarzellenleukämie-Variante unabhängig von eventuellen Vortherapien

10 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle

Haarzell-Leukämie Medikamentöse Tumorthherapie

11 Medikamentöse Tumorthherapie - Zulassung

Haarzell-Leukämie Medikamentöse Tumorthherapie - Zulassungsstatus

12 Studienergebnisse

Haarzell-Leukämie Studienergebnisse

13 Links

<http://www.haarzell-leukaemie.de>

14 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Bernhard Josef Wörmann

Amb. Gesundheitszentrum d. Charité

Campus Virchow-Klinikum

Med. Klinik m.S. Hämatol. & Onkol.

Augustenburger Platz 1

13344 Berlin

Tel: 030 450553219

bernhard.woermann@charite.de

Prof. Dr. med. Mathias J. Rummel

Klinikum der Justus-Liebig-Universität
Medizinische Klinik IV
StiL-Studienzentrale
Klinikstr. 36
35392 Gießen
Tel: 0641 985-42600
Fax: 0641 985-42609
Mathias.Rummel@innere.med.uni-giessen.de

Dr. Max Solenthaler

Spital STS AG
Onkologiezentrum Thun-Berner Oberland
Krankenhausstr. 12
CH-3600 Thun
Tel: 0041 33 2263601
max.solenthaler@spitalstsag.ch

Ao. Univ. Prof. Dr. Michael Steurer

Medizinische Universität Innsbruck
Klinik f. Innere Medizin V
Anichstr. 35
AT-6020 Innsbruck
Tel: 0043 512 504-81386
Fax: 0043 512 504-25615
Michael.Steurer@i-med.ac.at

Prof. Dr. med. Anthony D. Ho

Universitätsklinikum Heidelberg
Medizinische Klinik V
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
Tel: 06221 56-8001
Fax: 06221 56-5813
anthony_ho@med.uni-heidelberg.de

15 Interessenkonflikte