

Chronische Leukämien beim Erwachsenen: chronische lymphatische Leukämie und Haarzell-Leukämie

Reinhard Zenhäusern, Max Solenthaler, Andreas Tobler



Einleitung

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) und die Haarzell-Leukämie (HCL) sind chronische lymphoproliferative Erkrankungen; in der aktuellen WHO-Klassifikation sind sie bei den reifzelligen B-Zell-Neoplasien eingeteilt. Gemeinsam ist die Akkumulation maligner lymphoider Zellen im Knochenmark mit Ausschwemmung ins periphere Blut und der in der Regel langjährige Verlauf – daher die Bezeichnung chronische Leukämien. Während neben der Splenomegalie bei der CLL die Lymphozytose dominiert, überwiegt bei der HCL die Panzytopenie. Für die HCL typisch ist das uniforme Krankheitsbild und der langjährige indolente Verlauf. Demgegenüber sind die klinischen Befunde bei der CLL vielfältiger, und die Prognose variiert enorm mit medianen Überlebenszeiten von wenigen Monaten bis weit über zehn Jahre. Die Heterogenität erklärt sich aus den neusten Erkenntnissen über die Pathogenese und Biologie der CLL. Zahlreiche klinische Studien etablierten die heute zur Verfügung stehenden guten Therapiemöglichkeiten, neue vielversprechende Therapieoptionen werden untersucht.

Dieser Artikel gibt einen aktuellen Überblick über Klinik, Diagnostik und Therapie der CLL und HCL. Die chronische myeloische Leukämie wird zu einem späteren Zeitpunkt im Rahmen der myeloproliferativen Erkrankungen abgehandelt.

Chronisch lymphatische Leukämie

Epidemiologie

Die CLL ist mit 30% die häufigste Leukämie in den westlichen Ländern. Die Ätiologie ist unklar. Männer sind zweimal häufiger betroffen. In Europa werden pro Jahr ca. 10 000 neue Fälle diagnostiziert. Die Inzidenz beträgt insgesamt 3/100 000/Jahr und steigt altersabhän-

gig auf >20 bei über 70jährigen. Die Inzidenz blieb über die Jahre stabil. Die CLL gilt als «Altersleukämie». Das mediane Alter bei Diagnose liegt bei 65 Jahren. Der Anteil jüngerer Patienten ist in den letzten Jahren gestiegen, er beträgt ca. 30–35% und 10–15% der unter 65- respektive 55jährigen bei Diagnose [1]. Dies beruht in erster Linie auf häufigeren Blutbilduntersuchungen und somit einer früheren Erfassung der Krankheit als einer echten Zunahme der Inzidenz.

Klinische Befunde und Krankheitsverlauf (Tab. 1)

Etwa drei Viertel der Patienten sind bei Diagnose asymptomatisch. Die klinischen Befunde ergeben sich aus Knochenmarkbefall, Lymphozytose und Infiltration von Lymphknoten, Milz und Leber. Eine Infiltration extralymphatischer Organe (Pleura, Lunge, Haut, ZNS) ist extrem selten.

Hauptbefund bei Diagnose ist die Lymphozytose; 50% der Patienten haben eine Lymphadenopathie und 25% eine Splenomegalie. Allgemeinsymptome wie Müdigkeit oder eigentliche B-Symptome wie Nachtschweiss, Fieber oder Gewichtsverlust sind nur in ca. 10–20% initiale Beschwerden. Im fortgeschrittenen Stadium kommt es zur Anämie und/oder Thrombozytopenie bei zunehmender Knochenmarkinfiltration. Infekte sind ein Hauptproblem im Krankheitsverlauf. Infektionserreger sind *Streptococcus pneumoniae*, Staphylokokken, *Haemophilus influenzae* und Herpes-zoster-Virus. Hauptursache ist die Hypogammaglobulinämie, die bei ca. 60% der Patienten auftritt, andere Immundefekte und Zytostatika spielen ebenfalls eine Rolle [1, 2]. Unter dem Einsatz von Purinanaloga, die CD4+-Lymphozyten supprimieren, wurden vermehrt opportunistische Infektionen beobachtet (Legionellen, *Pneumocystis carinii*, Listerien, atypische Mykobakterien, Pilzinfektionen).

Autoimmunphänomene manifestieren sich in ca. 20% der Patienten. In 8–30% der Fälle ist der direkte Coombs-Test positiv, mehrheitlich

Medizinische Onkologie und
Hämatologisches Zentrallabor,
Inselspital, Universitätsspital Bern

Korrespondenz:
Dr. med. Reinhard Zenhäusern
Institut für medizinische Onkologie
Inselspital
CH-3010 Bern

reinhard.zenhaeusern@insel.ch

Tabelle 1.
Patientencharakteristika bei chronisch lymphatischer Leukämie.

Befunde	Häufigkeit
Knochenmarkbefall, Lymphozytose	100%
Lymphadenopathie	50–60%
Splenomegalie	25–40%
B-Symptome	10–20%
Hypogammaglobulinämie	60%
Hämatologische Autoimmunphänomene	20%
Autoimmunhämolytische Anämie	10%
Autoimmune Thrombozytopenie	2%
Transformation in aggressives Lymphom	5%

Tabelle 2. Diagnosekriterien der chronischen lymphatischen Leukämie.

Lymphozytose im peripheren Blut	
>5 G/l	(NCI/WG)
>10 G/l	(IWCLL)
Lymphozyten morphologisch klein und reifzellig	
Morphologische Subtypen:	
Typische CLL:	≤10% atypische Lymphozyten
CLL/PL:	11%–54% Prolymphozyten im peripheren Blut
Charakteristischer Immunphänotyp	
CD5+, CD19+, CD20+, CD23+, FMC7 -/+, Smlg +/-	
Knochenmarkinfiltration	
>30% Lymphozyten im Knochenmarkspirat	

NCI/WG: National Cancer Institute / Working Group

IWCLL: International Working Group on CLL

PL: Prolymphozytenleukämie

Abbildung 1.

Chronisch lymphatische Leukämie/Prolymphozyten-Leukämie: Blutausstrich mit Lymphozytose. Neben kleinen Lymphozyten zahlreiche prolymphozytäre Zellen mit deutlichen Nukleolen, ein Immunoblast.

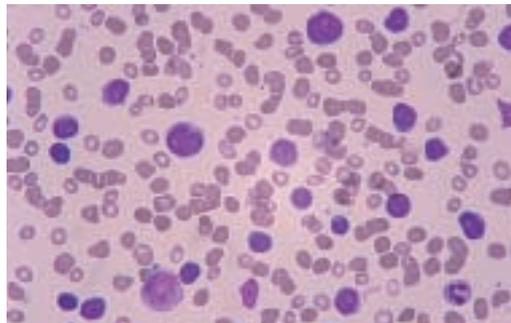
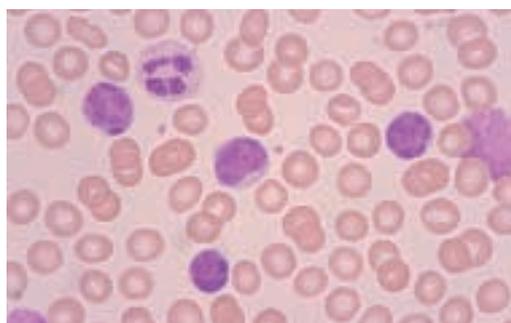


Abbildung 2.

Chronisch lymphatische Leukämie: Blutausstrich mit Lymphozytose durch mehrheitlich kleine Lymphozyten mit grobscholligem Kernchromatin. Zusätzlich Kernschatten (Gumprecht'sche Schollen).



werden Wärme-Autoantikörper vom IgG-Typ nachgewiesen, ca. 10% entwickeln im Krankheitsverlauf eine autoimmunhämolytische Anämie. Noch seltener ist eine autoimmune Thrombozytopenie, Neutropenie oder «pure red cell»-Aplasie.

Bei 5–10% der Patienten kommt es im Krankheitsverlauf zu einer Transformation der CLL in ein aggressives Lymphom (Richter-Syndrom) oder eine CLL/Prolymphozytenleukämie (Abb. 1). Verdächtig sind ausgeprägte B-Symptome, die rasche Grössenzunahme von Lymphknoten und eine massiv erhöhte LDH. Die Prognose nach Transformation ist schlecht, das mediane Überleben mit konventioneller Chemotherapie nur etwa 6 Monate. CLL-Patienten haben ein erhöhtes Risiko für Zweitneoplasien, mehrheitlich sind dies solide Neoplasien (Melanome, Bronchialkarzinome, gastrointestinale Neoplasien) [1].

Diagnostische Kriterien

Die CLL wird mehrheitlich zufällig diagnostiziert. Wegen häufigeren Blutuntersuchungen ist der Anteil der Patienten mit frühen Stadien von 40% auf aktuell 70% angestiegen. Eine Lymphozytose mit überwiegend kleinen morphologisch weitgehend unauffälligen Lymphozyten im Blutaussstrich und eine Knochenmarkinfiltration von >30% ist verdächtig auf das Vorliegen einer CLL (Abb. 2). Die Diagnose wird gesichert durch die Immunphänotypisierung der Lymphozyten. Die malignen Lymphozyten exprimieren neben den B-Zell-Markern CD19, CD20 typischerweise CD23 und CD5, einen Marker, der sonst überwiegend auf T-Zellen exprimiert ist [1, 3]. Die von der «National Cancer Institute/Working Group» (NCI/WG) und der «International Working Group on CLL» (IWCLL) erarbeiteten Diagnosekriterien sind in Tabelle 2 aufgelistet. Für praktische Zwecke genügt eine Lymphozytose von >5 G/l und ein typischer Immunphänotyp zur Diagnose der CLL [4]. Bei asymptomatischen Patienten ohne Therapieindikation kann auf eine Knochenmarkuntersuchung verzichtet werden. Diese ist erforderlich bei differentialdiagnostischen Schwierigkeiten und vor Therapieeinleitung. Die Immunphänotypisierung hat einen hohen Stellenwert in der Differentialdiagnose anderer B-Zellneoplasien mit Splenomegalie und Lymphozytose, insbesondere dem Mantelzell-Lymphom (MZL), follikulären Lymphom (FL), splenischen Marginalzonenlymphom (SMZL) und der Haarzell-Leukämie (HCL) (Tab. 3) [3].

Stadieneinteilung

In Amerika ist die Stadieneinteilung nach Rai weit verbreitet; in Europa wird mehrheitlich die Stadieneinteilung nach Binet gebraucht (Tab. 4). Die klinischen Stadien basieren auf dem Lymphknotenstatus, Milz- und Leber-

grösse, Hämoglobin- und Thrombozytenwert. Die Binet-Klassifikation unterteilt drei prognostische Subgruppen. Bei Diagnose sind 60%,

30% respektive 10% der Patienten in den Binet-Stadien A, B oder C; die Prognose ist unterschiedlich mit einem medianen Überleben von 12, 7 und 5 Jahren [5]. Die klinische Stadieneinteilung gilt auch heute noch als wichtiger Prognosefaktor und ist Grundlage für die Therapieeinleitung [1, 2].

Tabelle 3.
Differentialdiagnose indolenter Lymphome (Immunphänotyp).

Lymphom	CD20	CD5	CD23	CD10	CD103
B-CLL	+	+	+	-	-
Mantelzell-Lymphom	+	+	-	-	-
Follikuläres Lymphom	+	-	-	+	-
Marginalzonen-Lymphom	+	-	-	-	-
Haarzell-Leukämie	+	-	-	-	+

Prognosefaktoren

Die Prognose von CLL-Patienten ist sehr variabel und durch die klinische Stadieneinteilung nach Rai oder Binet nur begrenzt voraussagbar. Einerseits können Patienten im Stadium Binet A eine rasche Progredienz zeigen, andererseits sind langjährige indolente Verläufe trotz initial fortgeschrittenem Stadium bekannt. Zahlrei-

Tabelle 4. Stadieneinteilung der chronisch lymphatischen Leukämie.

	Stadium	Charakteristika	medianes Überleben (Jahre)
<i>Rai</i>			
Niedriges Risiko	0	Lymphozytose Blut/KM	>15
Mittleres Risiko	I	+ Lymphadenopathie	9
	II	+ Hepato und/oder Splenomegalie	7
Hohes Risiko	III	+ Anämie (Hb <110g/l)	5
	IV	+ Thrombozytopenie (Tz <100 G/l)	5
<i>Binet</i>			
A		< als 3 befallene Areale ¹	>10
		Hb >100 g/l und Tz >100 G/l	
B		≥ als 3 befallene Areale	7
		Hb >100 g/l und Tz >100 G/l	
C		Hb <100 g/l und/oder Tz <100 G/l	5

¹Areale: Leber, Milz, Lymphknoten axillär, zervikal, inguinal
Hb: Hämoglobin, Tz: Thrombozyten

Tabelle 5. Prognosefaktoren der chronischen lymphatischen Leukämie.

Parameter	Günstig	Ungünstig
Stadium		
Binet	A	B, C
Rai	0, I	II, III, IV
Knochenmarkinfiltration		
Biopsie	nodulär	diffus
Aspirat	≤80% Lz	>80% Lz
Leukozytenzahl	≤50 G/l	>50 G/L
Polymorphozyten im PB	≤ 10%	>10%
Lymphozytenverdopplungszeit	<12 Monate	>12 Monate
Laktatdehydrogenase	normal	erhöht
β2-Mikroglobulin	normal	erhöht
Zytogenetik	del(13q)	del(11q), del(17p)
CD38-Expression	≤30%	>30%
IgV	mutiert	unmutiert

IgV: variable Immunglobulin Schwerketten-Genregion

Tabelle 6. FISH-Zytogenetik bei chronisch lymphatischer Leukämie [6].

Chromosomenanomalie	Häufigkeit	Medianes Überleben (Monate)
Deletion 13 q	55%	133
Deletion 11q	18%	79
Trisomie 12q	16%	114
Deletion 17p	7%	32
Deletion 6q	6%	
Normaler Karyotyp	18%	111

che zusätzliche prognostische Faktoren können in die Beurteilung des individuellen Risikos einbezogen werden (Tab. 5). Als klassische ungünstige Prognosefaktoren gelten eine hohe Leukozytenzahl bei Diagnose, ein hoher Anteil von Prolymphozyten, die rasche Lymphozytenverdopplungszeit, ein diffuses Infiltrationsmuster im Knochenmark sowie erhöhte Werte für Laktatdehydrogenase (LDH), und β 2-Mikroglobulin im Serum [2].

Neuere Studien zeigen die wichtige prognostische Bedeutung zytogenetischer Aberrationen (Tab. 6). Mittels FISH-Technik («fluorescence in situ hybridization») finden sich in 80% der CLL-Patienten Chromosomenanomalitäten – gegenüber 40–50% mittels konventioneller Zytogenetik. Patienten mit Deletion von Chromosom 11q und 17p zeigen eine rasche Progression, ein schlechtes Therapieansprechen und haben ein kurzes medianes Überleben. Die Prognose ist demgegenüber klar besser bei normaler Zytogenetik oder Deletion von Chromosom 13q [6]. Molekularbiologische Untersuchungen führten zudem zur Identifikation von zwei unterschiedlichen Populationen von CLL-Zellen: Leukämiezellen ausgehend von naiven B-Zellen ohne Mutationen oder «memory»-B-Lymphozyten mit Mutationen im Bereich der variablen Immunglobulin-Schwerketten-Genregion (IgV_H). Patienten mit nicht-mutierter IgV_H-Genregion haben eine schlechtere Prognose. Der Mutationsstatus sowie zytogenetische Abnormitäten geben wichtige ergänzende Auskunft über die Prognose. Einzelne Studien zeigen eine Korrelation zwischen der Expression von CD38 auf malignen Lymphozyten und IgV_H-Genmutationen. Die Expression von CD38 scheint ein prognostisch unabhängiger, ungünstiger Risikofaktor zu sein [7]. Ob diese neuen Prognosefaktoren die Therapieindikation bei der CLL in Zukunft ändern oder risikoadaptierte Behandlungen möglich machen, müssen prospektive Studien zeigen.

Behandlung der CLL

Therapieziel ist die Verbesserung der Lebensqualität und Lebensverlängerung der Patienten. Zahlreiche aktive Zytostatika, monoklonale

Antikörper oder Stammzelltransplantation können eingesetzt werden. Die Therapiestrategie hängt ab vom Patienten (Alter, Komorbidität, Allgemeinzustand), Stadium und Prognosefaktoren.

Wann soll behandelt werden?

Patienten in frühen Stadien (Binet A oder Rai I bis II) bedürfen in der Regel keiner Therapie. Randomisierte Studien zeigten keinen Überlebensvorteil bei einer frühen Behandlung mit Chlorambucil. Die Hälfte der Patienten im Stadium Binet A brauchte keine Therapie im Verlauf von über 10 Jahren [8]. Trotz Frühstadium zeigt ein Teil der Patienten eine rasche Progression mit schlechter Prognose; die neuen Prognosefaktoren werden dazu beitragen, diese frühzeitig zu identifizieren. Ob eine frühe Therapie in dieser Situation den Verlauf beeinflusst, ist unsicher und aktuell Gegenstand prospektiver Studien. Im Stadium Binet C besteht Therapiebedürftigkeit. Im Stadium Binet B besteht in folgenden Situationen eine Therapieindikation: B-Symptome, rasch progrediente Lymphozytose mit einer Verdopplungszeit von weniger als 6 Monaten, Grössenzunahme der Lymphknoten, Milz oder Leber, Anämie und/oder Thrombozytopenie durch zunehmende Knochenmarkinfiltration, autoimmune Anämie und/oder Thrombozytopenie, die schlecht auf Steroide anspricht. Beim Vorliegen einer autoimmunhämolytischen Anämie kann primär eine alleinige Steroidtherapie durchgeführt werden. Üblicherweise wird Prednison in einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht pro Tag eingesetzt, bei Ansprechen wird die Dosis nach zwei Wochen stufenweise reduziert [1, 4].

Welche Primärtherapie soll eingesetzt werden?

Eine Erstlinientherapie mit Alkylantien (Chlorambucil, Endoxan) oder den wirksameren Purinanaloga (Fludarabin, 2-Chlorodeoxyadenosin [2-CDA]) wird z.T. kontrovers diskutiert [5]. Keine dieser Therapien ist kurativ, und es zeigten sich keine Unterschiede im Gesamtüberleben – unabhängig von der Initialtherapie. In der Schweiz sind die Purinanaloga als Zweitlinientherapie kassenpflichtig. Die Erstbehandlung mit Alkylantien, in der Regel Chlorambucil, gilt nach wie vor als Standard. Beinhaltet die Therapiestrategie eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation, so werden in der Induktionstherapie, mit dem Ziel einer möglichst maximalen Remission, mit Vorteil Purinanaloga, z.T. in Kombination mit anderen Zytostatika oder monoklonalen Antikörpern, eingesetzt.

Alkylantien

Chlorambucil (Leukeran) wird am häufigsten eingesetzt. Die diversen Dosierungsschemata

Tabelle 7. Therapieschemata bei chronisch lymphatischer Leukämie.

Leukeran	7 mg/m ²	p.o.	täglich Tag 1–10	alle 4 Wochen
	0,7 mg/kg	p.o.	täglich Tag 1–4	alle 4 Wochen
	0,1 mg/kg	p.o.	täglich	kontinuierlich
	0,4 mg/kg	p.o.	Tag 1	alle 2 Wochen
Fludarabin	25 mg/m ²	i.v.	täglich Tag 1–5	alle 4 Wochen
2-CDA	0,1 mg/kg	s.c.	täglich Tag 1–5	alle 4 Wochen

(Tab. 7) ergeben gleichwertige Resultate. In der Erstbehandlung sprechen 40–70% der Patienten an, komplette Remissionen sind selten. Die Therapiedauer beträgt 6–8 Monate [8]. Chlorambucil wird oral verabreicht und mehrheitlich gut toleriert, gastrointestinale Nebenwirkungen sind selten, es kommt nicht zum Haar ausfall. Die Kombination mit Prednison verbessert die Therapieresultate nicht, der gleichzeitige Einsatz ist sinnvoll bei Autoimmunphänomenen oder ausgeprägten B-Symptomen. Bei einer Remissionsdauer von über 12 Monaten kann erneut Chlorambucil eingesetzt werden. Bei Unverträglichkeit von Chlorambucil kann mit Endoxan behandelt werden, die Resultate sind ähnlich gut [1].

In mehreren randomisierten Studien wurden Kombinationschemotherapien wie CVP (Endoxan, Vincristin, Prednison), CAP (Endoxan, Adriblastin, Prednison) oder CHOP (Endoxan, Vincristin, Adriblastin, Prednison) mit Chlorambucil verglichen. Die Kombinationen sind toxischer, es fanden jedoch sich keine Vorteile gegenüber einer Monotherapie [9].

Purinanaloga

In der Schweiz sind die beiden Purinanaloga Fludarabin und 2-CDA erhältlich. Purinanaloga sind die wirksamsten Einzelsubstanzen für die Behandlung der CLL. Bei nicht-vorbehandelten Patienten betragen die Remissionsraten zwischen 60–85% – mit 20–30% kompletten Remissionen. In zweiter Linie nach Alkylantien werden Remissionsraten von 30–70% erreicht [10]. Im Vergleich mit Chlorambucil ist die Rate der kompletten Remissionen höher, die Remissionsdauer länger, im Gesamtüberleben zeigt sich jedoch keine signifikante Differenz. Hauptnebenwirkung v.a. bei vorbehandelten Patienten ist die Myelotoxizität mit Neutropenie [11, 12]. Purinanaloga supprimieren T-Lymphozyten, insbesondere CD4+ Zellen, z.T. erheblich und über mehrere Monate. Konsequenz ist ein erhöhtes Risiko opportunistischer Infektionen. Vorsicht geboten ist bei Patienten mit aktiver oder vorbestehender Autoimmunhämolyse. Eine Behandlung mit Purinanaloga kann in dieser Situation eine Hämolyse auslösen oder verstärken. Bei nicht-vorbehandelten Patien-

ten, welche keine Anzeichen für eine Autoimmunhämolyse zeigen, ist die Rate autoimmunhämolytischer Anämien mit 2–4% jedoch nicht signifikant erhöht. Fälle von transfusionsassoziiierter «graft-versus-host disease» wurden beobachtet; bei der Therapie mit Purinanaloga sollen deshalb bestrahlte Blutprodukte transfundiert werden.

Durch die Kombination der Purinanaloga mit anderen Zytostatika wie Endoxan, Mitoxantron, Idarubicin konnten in Phase-II-Studien höhere Remissionsraten erreicht werden; ein Vorteil bezüglich Dauer der Remissionen ist ungewiss, die Toxizität aber sicher höher.

Monoklonale Antikörper

Normale und maligne Lymphozyten exprimieren zahlreiche Oberflächenantigene. CD20 wird auf B-Zellen, CD52 auf B- und T-Zellen exprimiert. Rituximab (Mabthera), ein monoklonaler Anti-CD20-Antikörper, ist sehr wirksam in der Behandlung follikulärer Lymphome. Bei der CLL ist die Wirksamkeit geringer und Remissionen von kurzer Dauer. In Kombination mit Zytostatika, u.a. Purinanaloga, zeigen sich sehr gute Remissionsraten mit einem hohen Anteil an kompletten Remissionen. Ein Drittel der Patienten mit vorbehandelter CLL, inklusive Purinanaloga, sprechen auf Alemtuzumab (MabCampath), einen monoklonalen Anti-CD52-Antikörper, an [13]. MabCampath ist in der Schweiz für rezidierte und refraktäre CLL nach Purinanaloga zugelassen. Der optimale Einsatz dieser Antikörper, z.B. in Kombinationen oder als Erhaltungstherapie, muss noch untersucht werden.

Stammzelltransplantation

Durch den zusätzlichen «Graft-versus-Leukämie»-Effekt hat die allogene Stammzelltransplantation als einzige Therapiemodalität ein kuratives Potential. Allerdings kommen nur wenige, junge und streng selektionierte CLL-Patienten mit HLA-identischem Geschwister für diese Therapie in Frage. Die transplantationsassoziierte Mortalität ist mit 30–50% zu hoch [14]. Erste Ergebnisse von allogenen Stammzelltransplantationen mit reduzierter Intensität (sog. «Mini-Transplantationen») zei-

Abbildung 3.
SAKK-Protokoll 34/02:
Therapieprotokoll für chronische
lymphatische Leukämien.

Diagnose einer B-Zell-Leukämie, Stadium Binet B und C, Alter <65 Jahre

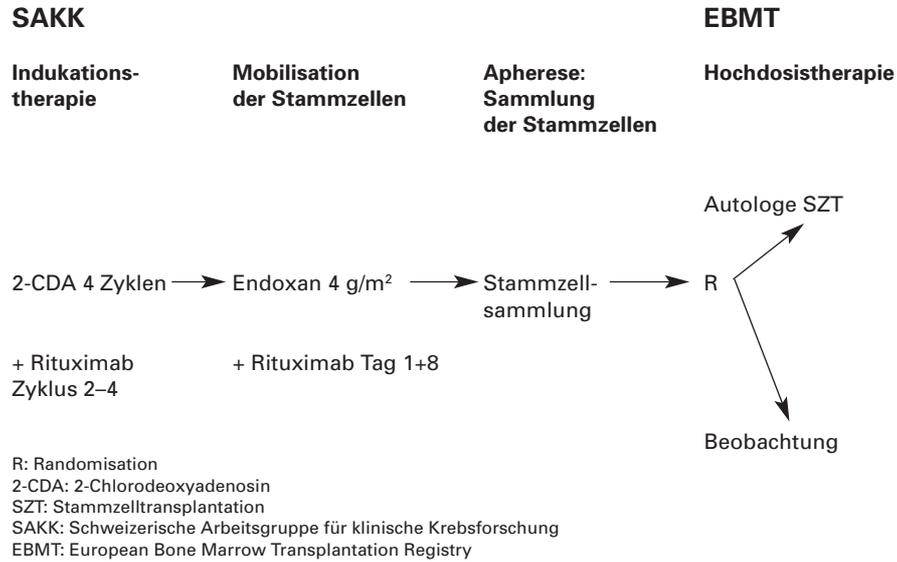
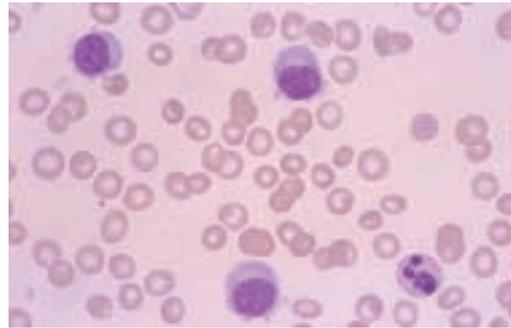


Abbildung 4.
Haarzell-Leukämie: Blutausstrich
mit lymphoiden Zellen mit
exzentrisch liegenden Kernen,
breitem Zytoplasma und
zytoplasmatischen Ausläufern.



Gesamtüberleben von über 80%; die Rezidiv-
raten liegen bei 40–50%. Die autologe Stamm-
zelltransplantation ist keine Standardbehand-
lung und sollte nicht ausserhalb von Studien
durchgeführt werden.

In der Schweiz wurde vor kurzem im Rahmen
der SAKK (Schweizerische Arbeitsgruppe für
klinische Krebsforschung) eine multizentrische
prospektive Studie für Patienten mit therapie-
bedürftiger, fortgeschrittener CLL (Binet B, C)
gestartet (SAKK Protokoll 34/02). In der Studie
wird die Wirksamkeit der Kombination Rituxi-
mab (Mabthera) und 2-CDA untersucht. Bei
Patienten mit gutem Therapieansprechen wer-
den Stammzellen gesammelt [16]. Diese Patien-
ten können dann in eine internationale Studie
eingeschlossen werden, in der randomisiert
der Stellenwert einer autologen Stammzell-
transplantation versus keiner weiteren Thera-
pie untersucht wird (Abb. 3).

Tabelle 8. Haarzell-Leukämie.

Patientencharakteristika	Therapieindikation
Panzytopenie	Anämie <120 g/l
Monozytopenie	Thrombozytopenie <100 × 10 ⁹ /l
Splenomegalie	Neutropenie <1,5 × 10 ⁹ /l
Knochenmarkinfiltration	B-Symptome
Immunphänotyp: CD20+, CD19+	Massive Splenomegalie
CD11c+, CD25+, CD103+	B-Symptome

gen aber gute Resultate mit deutlich geringerer
Morbidität und Mortalität und könnten in Zu-
kunft vermehrt eingesetzt werden [15]. Die
transplantationsassoziierte Mortalität einer
autologen Stammzelltransplantation ist mit
ca. 5% erheblich geringer. Autologe Stamm-
zelltransplantationen können bis zum Alter von
65 Jahren mit hoher Sicherheit durchgeführt
werden. Voraussetzung ist eine effektive zyto-
reduktive Vorbehandlung (Induktion) [14]. In
Phase-II-Studien wurden langanhaltende kom-
plette Remissionen erreicht, mit 3-Jahres-

Haarzell-Leukämie

Epidemiologie

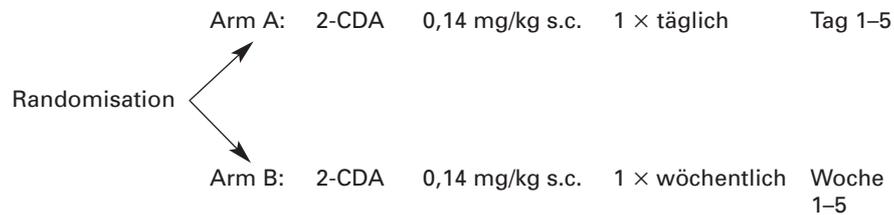
Die HCL ist eine sehr seltene chronische B-Zell-
Leukämie und macht nur 2–3% aller Leukä-
mien bei Erwachsenen aus. Die HCL entsteht
aus reifen B-Lymphozyten. Männer sind vier-
mal häufiger betroffen. Das mediane Alter der
Patienten bei Diagnose beträgt 52 Jahre [17].

Klinische Präsentation und Diagnose

Typische Befunde der HCL sind die Panzytopenie
und Splenomegalie. Die Hauptsymptome
Müdigkeit, wiederholte Infekte und Blutungen
sind bedingt durch die oft schwere Anämie,
Neutropenie und Thrombozytopenie. Gelegent-
lich führt eine dolente Splenomegalie zur Ab-

Abbildung 5.
SAKK-Protokoll 32/98:
Therapie der Haarzell-Leukämie.

Diagnose HCL



SAKK: Schweizerische Arbeitsgruppe für klinische Krebsforschung
2-CDA: Chlorodeoxyadenosin
HCL: Haarzell-Leukämie

klärung. Im Gegensatz zur CLL besteht sehr selten eine Lymphadenopathie; mit Ausnahme von Milz und Leber sind Organbefälle Raritäten.

Wegweisend für die Diagnose ist neben der Panzytopenie der Nachweis von typischen Haarzellen im Blutaussstrich (Abb. 4) und fast immer eine Monozytopenie. Das Knochenmark ist mehrheitlich hyperzellulär mit hochgradiger Infiltration durch Haarzellen. Haarzellen können mittels einer Spezialfärbung, der sogen-

nanten TRAP (Tartrat-resistente saure Phosphatase), von normalen Lymphozyten unterschieden werden. Oft besteht eine Faservermehrung [17]. Bestätigt wird die Diagnose durch die Immunphänotypisierung. Die lymphoiden Zellen exprimieren neben den B-Zell-Markern CD19 und CD20, CD11c, CD25 und CD103 (Tab. 8). Der Immunphänotyp ist zusammen mit der Morphologie wichtig in der Differentialdiagnose zur CLL, Prolymphozytenleukämie und splenischem Marginalzonen-Lymphom. Die sehr seltene HCL-Variante ist charakterisiert durch eine Leukozytose, fehlende Monozytopenie, fehlende Expression von CD25 und eine schlechtere Prognose [18, 19].

Quintessenz

Chronisch lymphatische Leukämie

- Hauptbefund ist die periphere Lymphozytose mit morphologisch weitgehend unauffälligen Lymphozyten.
- Durch die Immunphänotypisierung der Lymphozyten im peripheren Blut kann die Diagnose gesichert werden.
- Bei asymptomatischen Patienten im Stadium Binet A besteht noch keine Therapieindikation.
- Als etablierte Behandlung gilt Chlorambucil in erster Linie und die Purinanaloga in zweiter Linie.
- Für neue innovative Therapieoptionen wie monoklonale Antikörper und Stammzelltransplantation sollten die Patienten in Protokollen behandelt werden.
- In der Schweiz können die Patienten aktuell in das SAKK-Protokoll 34/02 eingeschlossen werden.

Haarzell-Leukämie

- Die Haarzell-Leukämie ist eine seltene chronische B-Zell-Leukämie.
- Bei Panzytopenie mit Monozytopenie und Splenomegalie muss an eine Haarzell-Leukämie gedacht werden.
- Die Diagnose wird in der Regel durch eine Knochenmarkuntersuchung gestellt.
- Therapie der Wahl ist ein Zyklus mit dem Zytostatikum 2-Chlorodeoxyadenosin.
- In der Schweiz können die Patienten in das SAKK-Protokoll 32/98 eingeschlossen werden.

Behandlung der HCL

Wie bei anderen indolenten Lymphomen ist bei asymptomatischen Patienten ein initial expektatives Verhalten vertretbar. Etablierte Therapieindikationen sind repetitive Infekte, Neutropenie <1,5 G/l, Anämie mit einem Hb <120 g/l, Thrombozytopenie <100 G/l und B-Symptome. Alkylantien sind wenig wirksam. Die Splenektomie war lange Zeit die einzige Behandlungsmöglichkeit; bei 50–70% der Patienten kommt es zu einer Normalisierung der peripheren Blutwerte. Interferon- α wurde erstmals 1984 eingesetzt und ersetzte die Splenektomie. 70–80% sprechen auf Interferon- α mit einer Normalisierung der peripheren Blutwerte an, jedoch nur 5% zeigen eine komplette Remission im Knochenmark. Nach Absetzen kommt es bei den meisten Patienten innerhalb von 18–25 Monaten zur Progression [17].

1990 publizierten Piro et al. eine kleine Serie von 12 Patienten, die mit einem einzigen Zyklus 2-CDA 0,1 mg/kg täglich über 7 Tage behandelt wurden [20]. 11 Patienten hatten eine komplette Remission. Dieses Resultat wurde in vielen grösseren Studien bestätigt. Ein Zyklus 2-CDA gilt heute als Therapie der Wahl bei HCL. Das Therapieansprechen liegt durchwegs bei 85–100% (Normalisierung der Blutwerte) mit 75–90% kompletten Remissionen, 20–25% der Patienten rezidivieren im Verlauf von 5 Jahren. Rezidive sprechen auf einen erneuten 2-CDA-

Zyklus an [21, 22]. Seit 10 Jahren können Patienten in der Schweiz im Rahmen von SAKK-Protokollen behandelt werden. Mit der ersten Studie (SAKK-Protokoll 32/93) konnte gezeigt werden, dass 2-CDA subkutan verabreicht in einer Dosierung von 0,14 mg/kg/Tag über 5 Tage ähnlich gute Resultate ergibt – mit 97% Remissionsrate und 76% komplette Remissionen [22]. Hauptnebenwirkung ist die Neutropenie

mit neutropenischen Fieber in 40–50% der Patienten, Infekte können nur in einem Drittel dokumentiert werden. Die aktuelle Studie (SAKK 32/98) untersucht ob eine wöchentliche subkutane 2-CDA-Verabreichung, verglichen mit der täglichen Verabreichung, mit weniger Hämatoxizität und Infekten einhergeht (Abb. 5) [16]. Studien mit monoklonalen Antikörpern stehen kurz vor Abschluss.

Literatur

- 1 Montserrat E, Rozman C. Chronic lymphocytic leukemia: Present status. *Ann Oncol* 1995;6:219–35.
- 2 Zwiebel JA, Cheson BD. Chronic lymphocytic leukemia: staging and prognostic factors. *Semin Oncol* 1998;25:42.
- 3 Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, Garcia Marco J, Houlihan A, et al. The immunologic profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia* 1994;8:1640–5.
- 4 Cheson BD, Bennett JM, Grever M, Kay N, Keating MJ, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group Guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 1996;87:4990–7.
- 5 Dighiero G, Binet JL. When and how to treat chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1799–1801.
- 6 Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Krober A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1910–6.
- 7 Kröber A, Seiler T, Benner A, Bullinger L, Brückle E, et al. V(H) mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002;100:1410–6.
- 8 Dighiero G, Maloum K, Desablens B, Cazin B, Navarro M, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1998;338:1506–14.
- 9 CLL Trialists' Collaborative Group. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:861–8.
- 10 Pott C, Hiddemann W. Purine analogs in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 1997;11 (Suppl.2):25–8.
- 11 Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1750–7.
- 12 Robak T, Blonski JZ, Kasznicki M, Blasinska-Morawiec M, Krykowski E, et al. Cladribine with prednisone versus chlorambucil with prednisone as first-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood* 2000;96:2723–9.
- 13 Keating MJ, Flinn I, Jain V, Binet JL, Hillmen P, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002;99:3554–61.
- 14 Waselenko JK, Flynn JM, Byrd JC. Stem-cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: The time for designing randomized studies has arrived. *Semin Oncol* 1999;26:48–61.
- 15 Khouri IF, Saliba RM, Giralt SA, Lee MS, Okoroji GJ, et al. Nonablative allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for indolent lymphoma: low incidence of toxicity, acute graft-versus-host disease, and treatment related mortality. *Blood* 2001;98:3595–9.
- 16 SAKK (Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung). <http://www.siak.ch>.
- 17 Tallman MS, Peterson LC, Hakimian D, Gillis S, Polliack A, et al. Treatment of hairy-cell leukemia: Current views. *Semin Hematol* 1999;36:155–63.
- 18 Pettitt AR, Zuzel M, Cawley J. Hairy-cell leukemia: Biology and management. *Brit J Haematol* 1999;106:2–6.
- 19 Andrey J, Saven A. Therapeutic advances in the treatment of hairy cell leukemia. *Leukemia Research* 2001;25:361–8.
- 20 Piro LD, Carrera CJ, Carson DA, Beutler E. Lasting remissions in hairy-cell leukemia induced by a single infusion of 2-chlorodeoxyadenosine. *N Engl J Med*. 1990;322:1117–21.
- 21 Saven BA, Burian C, Koziol JA, Piro LD. Long-term follow-up of patients with hairy-cell leukemia after cladribine treatment. *Blood* 1998;92:1918–26.
- 22 Von Rohr A, Schmitz SF, Tichelli A, Hess U, Piguet D, et al. Treatment of hairy cell leukemia with cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) by subcutaneous bolus injection: a phase II study. *Ann Oncol* 2002;13:1641–9.