

# Chronisch myelomonozytäre Leukämie Haarzelleukämie

Berlin 14.12.2010



Prof. Dr.med. P. E.Petrides  
Schwerpunktpraxis für  
Hämatologie und Onkologie  
München am Isartor  
und  
Ludwig-Maximilians-  
Universität  
München



## 1. Chronisch myelomonozytäre Leukämie (CMML)



Klonale Stammzellerkrankung, die  
durch eine persistierende absolute  
**Monozytose** charakterisiert ist,  
weist sowohl **myelodysplastische**  
(MD) als auch **myeloproliferative**  
Charakteristika auf (MP)



## WHO-Klassifikation 2008



- 1. Persistierende Monozytose ( $> 1000/\mu\text{l}$ )
- 2. Kein bcr/abl-Fusionsgen
- 3. Kein Rearrangement des PDGFR-A bzw. PDGFR-B
- 4. Weniger als 20% Blasten (Myeloblasten, Monoblasten, Promonozyten) im peripheren Blut und Knochenmark
- 5. Dysplasie in einer oder mehreren myeloischen Reihen



## CMML



- Extreme Heterogenität
- Vom MDS bis zur MPN
- Diagnostische und therapeutische Herausforderung



## Subtypen



- **CMML-1**: Blasten: < 5 %, Knochenmark <10 %
- **CMML-2**: Blasten: 5- 19 %, Knochenmark 10 - 19 %



## Klinik



- Peripheres Blut und Knochenmark sind immer beteiligt.
- Milz, Leber, Haut und Lymphknoten sind die häufigsten extramedullären Manifestationsorte.



## Prognose



- MD Anderson Prognose-Score:
- Ungünstig: Hb < 12g/dl, Vorkommen unreifer weißer Vorstufen, absolute Lymphozytenzahl > 2500/ $\mu$ l, Knochenmarkblasten > 10%
- Düsseldorf Prognose-Score: Hb, LDH, Lymphozyten, Knochenmark
- Mediane Überlebenszeit: 20 - 40 Monate
- Progression in AML: 15 - 30%



## Cytogenetische Veränderungen



- Bei 20 bis 40% der Patienten
- Am häufigsten +8, -7/del (7q) und strukturelle Veränderungen von 12p



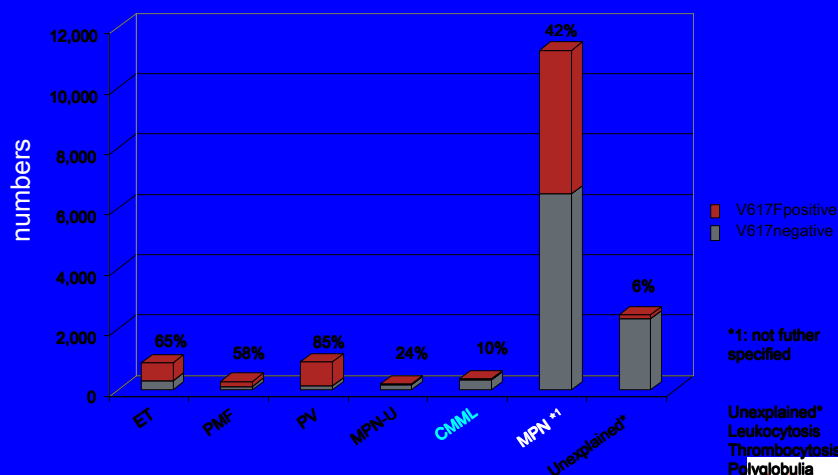
## Molekulare Veränderungen



- Kein Bcr/abl Rearrangement
- Keine t(5;12)(q33p13) mit TEL-PDGFB $\beta$ R-Fusionsgen Mutation, aber andere PDGFB $\beta$ R-Translokationen (therapeutisch relevant)
- JAK2 V671F (13%)
- N- bzw. K-Ras-Onkogen (20 - 40%)
- TET 2 Mutationen, CBL-Mutationen etc.



## JAK2V617F

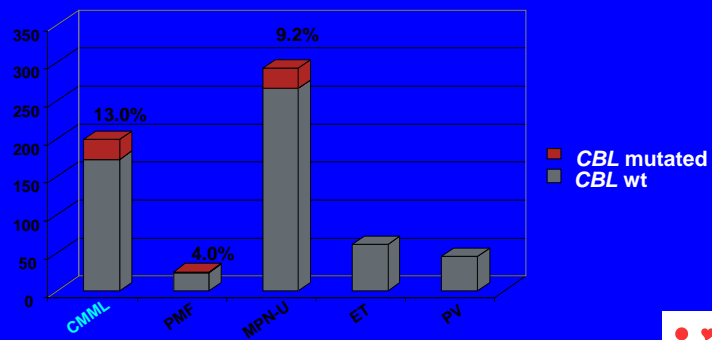


## CBL mutations in different Entities

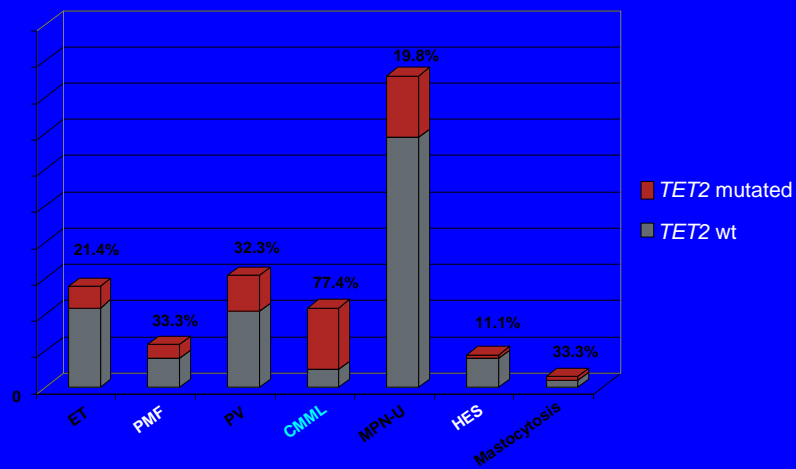


Total: 54/623 (8.7%) cases

- 26/199 CMML (13.0%)
- 1/25 PMF (4.0%)
- 27/293 MPN-U (9.2%)



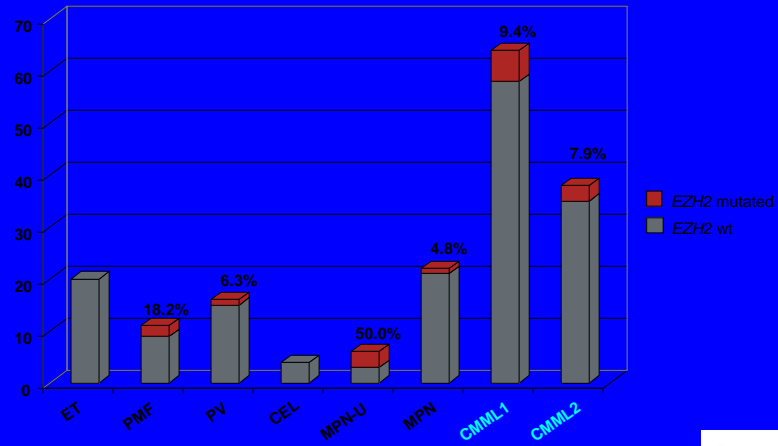
## TET2 Mutations according to Diagnosis



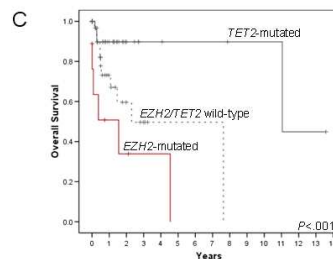
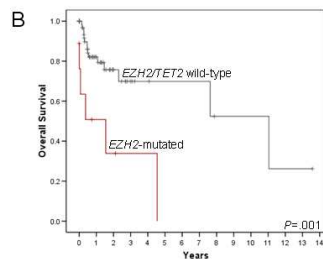
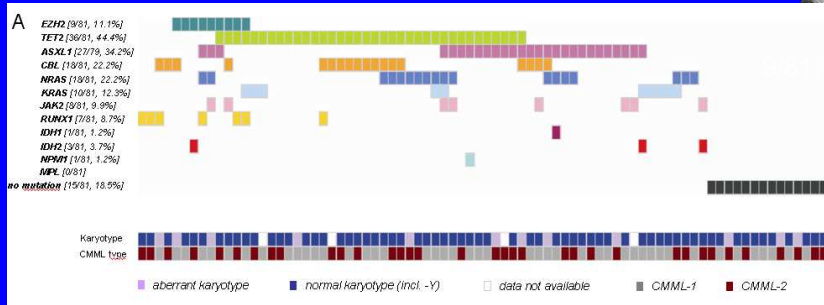
# EZH2 Mutations



• in total: 16/181 (8.8%) cases *EZH1* mutated



# EZH2-Mutations in CMML



11%



# 296, Vera Grossmann et al.

## Therapie



- Manifestationsalter: 65 - 75 Jahre
- Wait und watch-Strategie bei asymptomatischen Patienten
- Supportive Maßnahmen bei MD-CMML: EK, Epo, TK, G-CSF
- Cyto reduktive Maßnahmen bei MP-CMML



## Therapie



- PDGF $\beta$ R-Rearrangement bei MP-CMML > Imatinib  
(Variante mit **Eosinophilie**)

Imatinib (400 mg/die) führt zu dauerhaften hämatologischen und zytogenetischen Remissionen innert 3 bis 9 Monaten zusammen mit Reduktion einer Hautbeteiligung



## Cytoreduktive Therapie



bei Patienten mit konstitutionellen Symptomen (Fatigue, Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust) und Splenomegalie



## Therapie



Hydroxyurea (Litalir®, Syrea®): Proliferation, Organomegalie

Etoposid (VP-16)

6-Mercaptopurin

Busulfan

Bendamustin

Lenalidomid

5-Azacytidin

Decitabin





## Randomisierte Studie HU vs. VP-16

- Wattel et al. Blood 88:2473 (1995)
- Response Rate: 60 vs. 36 % (keine CR)
- Medianes Überleben: 20 vs. 9 Monate
- Aber keine Verbesserung der Anämie



## Topoisomerase I-Inhibitoren, Bendamustin etc.

- **Topotecan** (oral oder i.v.) und 9-Nitrocamptothecin (oral) verursachen hämatologische und cytogenetische Remissionen. Vergleich mit HU steht aus.
- Mit **Bendamustin** kann Leukozytose kontrolliert werden, aber kein Effekt auf Anämie und Thrombozytopenie
- **Topotecan plus Ara C**: höhere Remissionsraten, aber keine Verbesserung des Überlebens





## 5-Azacytidin Studie

- 14 Patienten mit CMML (CLGB 9221)
- 5-Azacytidin ( s.c. 75 mg/m<sup>2</sup> 7 Tage, 28 Tagecyclus vs. Supportive Care)
- Resultat: Verbesserung des progressionsfreien Überlebenszeit



## Decitabin-Studie (als Teil von MDS-Studien)

- **Europa**: 66 MDS-Patienten (davon 9 mit CMML) erhielten 45 mg/m<sup>2</sup> für 3 Tage alle 6 Wochen: 44% der 9 Patienten Ansprecher: 1 CR, 1 PR, 2 hämatologische Besserung
- **MD Anderson**: Unter den MDS-Patienten 18 CMML-Patienten 50% CR (67% insgesamt Responder) mit 18 Monate-Überleben von 57%.
- Azacytidin (Vidaza®) und Decitabin sind wirksam.



## N- und K-Ras-Mutationen



- Farnesyltransferase-Inhibitoren:
- Tipifarnib (J & J)
- Lonafarnib (Schering Plough)
- Phase 1/2 Studien: bisher keine überzeugenden Daten



## Stammzelltransplantation



- Bisher einzige kurative Option
- Bisher nur retrospektive Daten:
- **Fred Hutchinson Seattle**: 1990 - 2004. Von 43 Patienten 18 Patienten am Leben mit rezidivfreiem Überleben von 41 % nach 4 Jahren
- **European Group for MBT**: 50 Patienten, medianes Alter 44 Jahre, 5 Jahres Überleben bzw. krankheitsfreies Überleben 21 bzw. 18 %
- **Mayo Clinic Experience**: 17 Patienten, transplantation related mortality 41%.
- Bisher unbefriedigende Ergebnisse



## Zusammenfassung



- Die CMML stellt eine gemischte MDS/MPN Entität dar, die sich vom MDS bzw. MPN unterscheidet.
- Je nach Patient können MDS oder MPN dominieren und damit eine unterschiedliche Therapie erfordern.
- Die Therapie ist risikoadaptiert und damit individualisiert. Am Beginn steht die wait & watch Strategie.
- HU ist Goldstandard für die Therapie der Myeloproliferation.
- Azacytidin und Decitabin sind geeignet für die Therapie der MDS-Varianten, neue Agentien noch in Studien.
- Patienten mit PDGFβR-Genrearrangement profitieren von Imatinib.
- Ergebnisse der SCT sind noch unbefriedigend.



## 2. Haarzell-Leukämie



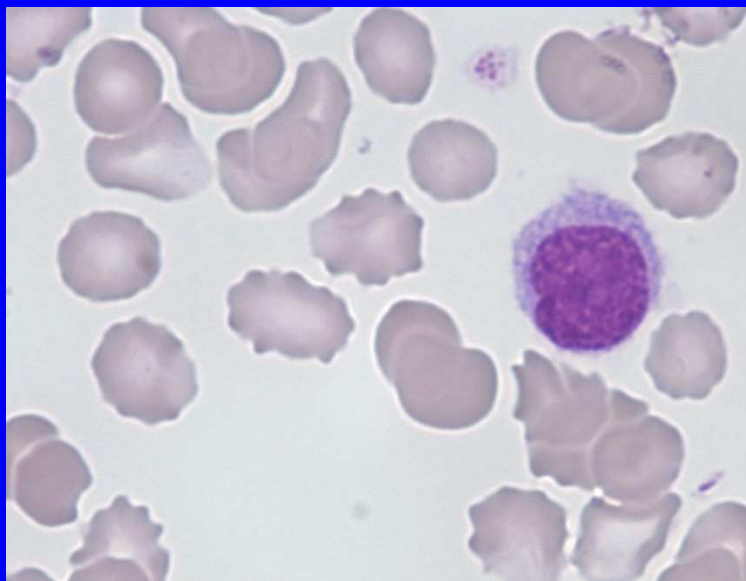
Seltene chronische lymphoproliferative Erkrankung der B-Zellreihe mit Splenomegalie, Panzytopenie (inkl. Monozytopenie) und morphologisch typischen Zellen im peripheren Blut und Knochenmark.



## Haarzellen



- Größer als normale reife Lymphozyten
- Ovaler Kern (randständig mit Einbuchtungen)
- Grau-bläuliches Cytoplasma mit Mikrovilli



## Historische Aspekte



Zuerst 1920 beschrieben als leukämische Retikuloendotheliose (1), Histozytenleukämie, maligne Retikulose oder lymphoide Myelofibrose

1. Ewald, O. Die leukämische Retikuloendotheliose.  
Deutsches Archiv für klinische Medizin 142:222 (1923)



## Historische Aspekte



- Bertha Bouroncle et al. Columbus, Ohio (Blood 13: 609 (1958))
- 26 vorwiegend männliche Patienten mit Splenomegalie und regelmäßig auftretenden Infektionen, die bei 6 Patienten tödlich waren.
- Durch Färbung von Blutaussstrichen erkannte man die Morphologie der Haarzellen
- Schwierigkeit der Knochenmarkpunktion (Punctio sicca) durch Fibrose
- Begriff Haarzellen 1966 durch Schreck und Donelly (Blood 27: 199) geprägt





## Inzidenz

- 150 - 200 Fälle pro Jahr in Großbritannien (2,9 pro Million Einwohner)
- Anteil an allen Leukämien des Erwachsenenalters 1- 2%
- Altersmedian : 52 Jahre (23 - 80)
- Männer 4 x häufiger als Frauen betroffen



## Cytogenetische Veränderungen

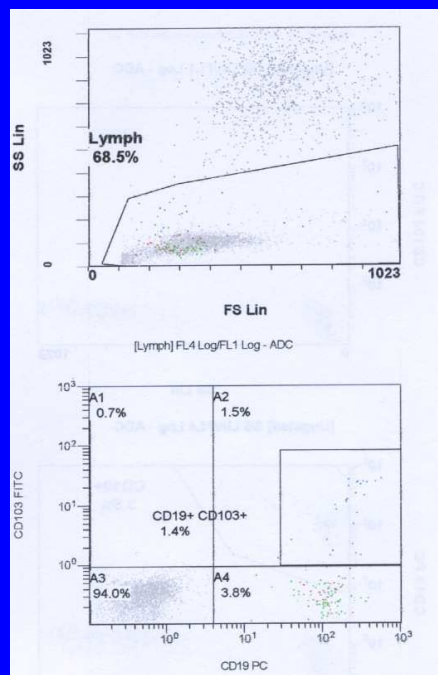
- Chromosom 14q+
- Trisomie 5, Inversion oder 5q13
- Defekte 11p und 11q



## Diagnose und Differentialdiagnose

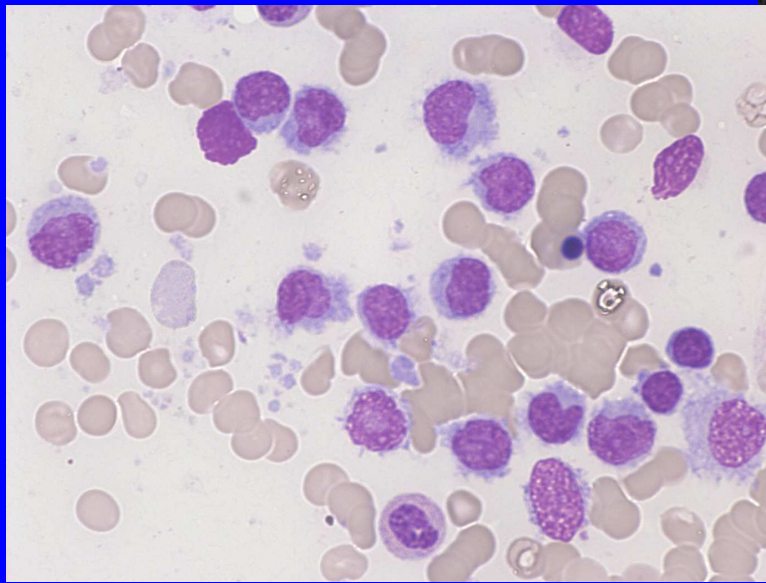


- Ursprünglich Nachweis von Haarzellen im peripheren Blut oder Knochenmark
- Knochenmark: schwierige Aspiration wegen häufiger Fibrose, einzelne Patienten mit hypozellulärem Mark (DD Aplastische Anämie)(ggf. initiale Dosisreduktion)
- Peripheres Blut: CD11c, CD 19, CD25, CD103, CD123 plus CD20, CD22, CD52, Cyclin D1
- Annexin 1 (DD HZLv)
- HZLv : Lymphozytose, keine charakteristische Monozytopenie



PB





## Differentialdiagnose

- HZL
- Variante HZL
- Splenisches Marginalzelllymphom
- Chronisch lymphatische Leukämie
- B-Prolymphozytenleukämie



## Klinischer Verlauf und Manifestationen der HZL



- Schwäche, Fatigue (Bouroncle, 1958)
- Splenomegalie (96%) mit der Gefahr einer spontanen Milzruptur
- Hepatomegalie (58%)
- Lymphadenopathie (35%), selten peripher
- Infektionen, Fieber, Blutungsneigung
- Autoimmunkomplikationen (Vaskulitis, AIHA)
- Osteolysen, extramedulläre HZL



## HZL: eigene Patienten 2000 -2010



Patient	Geboren	Alter	Milz	Blutbild	Therapie
G.A.(m)	28.05.1955	47	11/11/4	Pan (G)	Cladribin (4J) Pento
P.O.(w)	04.08.1939	66	normal	Pan (G)	Cladribin
K.G.(m)	17.05.1943	57	Becken	Pan (G)	Cladribin
S.M.(m)	17.02.1964	42	16/7/15	Pan (G)	Pentostatin
L.G.(m)	31.12.1955	44	normal	Pan (G)	Interferon ?





## Indikation zur Therapie

- Chronische Erkrankung
- Symptome von Fatigue oder Splenomegalie
- Hb < 10 g/dl, Thrombozyten < 100.000/ $\mu$ l, Granulozyten < 1000/ $\mu$ l
- Infektionen
- Nicht zu lange warten wegen einer möglichen therapiebedingten Myelosuppression
- Kein kurativer Ansatz



## Welche Therapie ?

- Klassische Therapie: Splenektomie
- 1984: Einführung von Interferon- $\alpha$  (NEJM)
- 1984: Einführung von 2-Desoxycoformycin [Pentostatin (Nipent®)] (JCO)
- 1990: Einführung von 2-chloroDesoxyadenosin (Cladribin)(Leustatin®, Litak ®)(NEJM)
- 2006: Rituximab (Mabthera®)





## Interferon- $\alpha$

- Empfohlen für Patienten, bei denen die Splenektomie wirkungslos war
- Dosis  $3 \times 10^6$  U täglich bis zur Remission
- Erhaltungstherapie Mo/Mi/Fr 18-24 Monate
- Response Rate 100 %, aber CR nur 44% und kurzanhaltend (6 Monate)



## Desoxycoformycin (Pentostatin)(Nipent®)

- Erstbeschreibung der Wirkung bei HZL durch Spiers et al. 1984 (JCO)
- Hemmt Adenosin-Desaminase. Dadurch akkumulieren Adenosin und Desoxyadenosin und induzieren eine Apoptose
- $4 \text{ mg/m}^2$  alle 2 Wochen als 20 bis 30 Minuten-Infusion mit anschließender Hydratation bis zur klinischen Vollremission. Verlängerung des Intervalls auf 3 Wochen möglich
- Hohe Remissionrate (über 85 %)
- Toxizität: Selten febrile Neutropenie



## 2-Chlorodesoxyadenosin, 2CdA



### (Cladribin) (Leustatin®, Litak®)

- Erstbeschreibung der Wirkung durch Saven & Piro (1990)(NEJM)
- Wird phosphoryliert, akkumuliert und wirkt so lymphotoxisch
- 7 Tage kontinuierliche intravenöse 24 h-Infusion (0,09 mg/kg KG)
- Hohe Remissionsrate: 91%
- Alternative Verabreichungsformen: wöchentliche **intravenöse** Anwendung (0,15 mg kg KG) über 2 Stunden x 6 (Siena-Protokoll) oder **subkutane** Bolusinjektion (0,14 mg kg KG) über 5 Tage
- Toxizität: Knochenmark-Suppression



## Therapie mit Purinanaloga



- Mindestens 9 bis 12 Monate reduzierte zelluläre Immunantwort
- Bei Kombination mit anderen Agentien ggf. Prophylaxe von opportunistischen Infektionen
- Prompte Therapie von Herpes - oder CMV-Infekten erforderlich



## Wie behandeln ?



- Kein Konsensus über Standardtherapie
- Konsensus, daß klinische komplette Remission erreicht werden sollte
- Bedeutung der MRD unklar
- Keine Kenntnis über Bedeutung einer Konsolidierungs- oder Erhaltungstherapie
- Monotherapie bisher Standard



## Definition der kompletten klinischen Remission



- Hb mindestens 12 g/dl
- Granulozyten mindestens 1500/ $\mu$ l
- Thrombozyten 100.000/ $\mu$ l
- Für mindestens 1 Monat
- Keine morphologisch erkennbare Haarzelle im Knochenmark und peripheren Blut
- Keine Organomegalie
- Keine Symptome




## Minimale residuelle Erkrankung

- Persistierende HZL nachgewiesen mit immunophänotypischen, immunhistochemischen Methoden oder PCR in Abwesenheit morphologisch erkennbarer Haarzellen
- Immunologische Untersuchung des Knochenmarkes
- In 15 - 30% der Fälle in Abhängigkeit von der Untersuchungsmethode



## Langzeitanalysen

Therapie	Medianes FU (Jahre)	Zahl	CR (%)	Outcome
<b>Pentostatin</b>				
Maloisel	5,3	238	79	DFS 10J 69 %
Flinn	9,3	241	76	RFS 10J 67%
Else	14	188	82	Rezidiv 15J 47%
<b>Cladribin</b>				
Else	9	45	76	Rezidiv 15J 48%
Goodman	9	207	95	Rezidivrate 37%
Chadha	9,7	86	79	Rezidivrate 

### An update: 12 year follow up of patients with hairy cell leukemia following treatment with 2-chlorodesoxyadenosine



- Jehn, U, Bartl, R, Dietzfelbinger, H, Haferlach, T, Heinemann, V. Leukemia 2004; 18:1476
- 44 patients
- CR 98%
- 17/44 Rezidiv
- Overall survival: 79%
- 8/44 Zweitmalignom vor 2-CDA-Therapie
- 6/44 verstorben in CR an Zweitmalignom



### Atypische HZL-Variante



- Schlechtere Prognose
- Spricht schlecht auf Cladribin, Pentostatin oder Splenektomie an
- Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation
- Purinanalogon mit Rituximab ?





## Follow up

- KMP erst 3 bis 4 Monate nach Therapieende
- Bestimmung der MRD
- Engmaschige Blutbildkontrollen: Infektionen aufgrund von Myelosuppression
- Zweitmalignome



## Behandlung des Rezidivs

- Remission **länger als 1 Jahr**: Möglichkeit der Wiederholung der ursprünglichen Therapie oder Behandlung mit dem anderen Purinanalogen, da keine Kreuzresistenz besteht
- Remission **kürzer als 1 Jahr**: Wechseln auf das andere Purinanalogen, ggf. in Kombination mit Rituximab





## Therapieresistente HZL

- LMB-2 : rekombinantes Immunotoxin gegen CD25
- BL 22: rekombinantes Immunotoxin gegen CD 22
- Kreitman et al. Hematol Oncol Clin North America 20:1137 (2006)



## Cost effectiveness

- of pentostatin compared with cladribine in the management of hairy cell leukemia in the United Kingdom
- Guest JF et al., Clin Therapeutics 31: 2398-2415 (2009)
- Pentostatin minimal kostenaufwendiger (GP 21.609 statt 21.325 für 5 Jahre) als Cladribin, aber auch Verbesserung der CR Rate, also kosteneffektiv



## Sekundärmalignome bei HZL



Dasanu CA & Alexandrescu, DT:

Risk of additional cancers in untreated and treated hairy cell leukemia patients.

Expert Opin.Pharmacother. 11:41-50 (2010)



## Sekundärmalignome bei HZL



6 epidemiologische Studien (USA, Canada, Israel, Dänemark, Italien) zeigen ein erhöhtes Risiko für Sekundärmalignome (Haut, Colon, Niere, Schilddrüse, NHL, Lunge)

Bei einzelnen Patienten synchrones Auftreten hämatologischer Zweit-Neoplasien (peripheres T-NHL, CLL, AML)





## Immundysfunktionen bei der HZL

- Phänotypische und funktionelle Defekte der T-Lymphozyten
- Defekte der Natural Killer Zellen
- Reduzierte Zahl und beeinträchtigte Funktion von Neutrophilen, Monozyten und dendritischen Zellen
- Reduzierte Produktion verschiedener Zytokine
- Erhöhte Häufigkeit von Autoimmunopathien



## Einfluß der therapiebedingten Immunsuppression auf die Entwicklung von Sekundärneoplasien

- **Interferon- $\alpha$** : kein erhöhtes Risiko (5 Studien)
- **Cladribin**: erhöhtes O/E-Verhältnis (2 Studien)
- **Pentostatin**: kein erhöhtes Risiko (2 Studien mit 241 bzw. 238 Patienten), erhöhtes Risiko (1 Studie mit 28 Patienten), wahrscheinlich kein erhöhtes Risiko
- **Rituximab**: unbekannt





## STIL-Arbeitsgruppe (Gießen)

- NHL 3 - 2004
- Haarzellenleukämie - Primärtherapie
- Cladribin subkutan, 1 Zyklus, bei Resterkrankung noch ein 2. Zyklus
- Rekrutierend
  
- NHL 4 - 2004
- Haarzellenleukämie - Rezidiv und Haarzellenleukämie-Variante
- Cladribin subkutan in Kombination mit Rituximab (nicht zugelassen)
- Rekrutierend



## websites

- SHG: [www.haarzell-leukaemie.de](http://www.haarzell-leukaemie.de)
- STIL: [www.stil-info.de](http://www.stil-info.de)
  
- USA: [www.hairycelleukemia.org](http://www.hairycelleukemia.org)
- USA: [www.hairycell.org](http://www.hairycell.org)



## Zusammenfassung I



- Die HZL ist eine seltene B-Zelleukämie, die nach Erstbeschreibung (1958) aufgrund ineffektiver Therapien (Chemotherapie, Splenektomie) für 25 Jahre mit einer medianen Lebenserwartung von nur 4 Jahren verbunden war.
- Die Einführung von Interferon- $\alpha$  und vor allem der Purinanaloga im Jahre 1984 bzw. 1990 hat die Behandelbarkeit der HZL revolutioniert mit einer fast normalen Lebenserwartung.
- Die HZL ist mit einer erhöhten Rate von Zweitmalignomen verbunden, die durch die Therapie möglicherweise noch weiter erhöht wird.



## Zusammenfassung II



- Die präzise Diagnose durch Immunphänotypsierung (CD11c, CD25, CD103, CD 119, CD123, CD20) ist Voraussetzung für eine wirksame Therapie.
- Die Therapie mit Purinanaloga (Goldstandard) führt zu hohen Remissionsraten; ein Plateau der Langzeit krankheitsfreien Überlebenszeiten ist jedoch noch nicht erreicht. Viele Patienten erleiden jedoch ein Rezidiv.
- Viele Patienten, die nach morphologischen Kriterien eine komplette klinische Remission erreichen, haben bei Analyse mit durchflußzytometrischen oder immunhistochemischen Methoden eine minimale Resterkrankung. Diese Population hat möglicherweise ein erhöhtes Rezidivrisiko.
- Klinische Untersuchungen und Studien sind zur Optimierung der Therapie erforderlich.

