

Haarzelleukämie – ein Überblick

Therapeutische Optionen im Wandel der Zeit

Die Haarzelleukämie ist eine bereits seit mehreren Jahrzehnten gut umschriebene Erkrankung. In den wenigen unklaren Fällen erlauben neuere Marker wie die BRAF-V600E-Mutation eine noch sicherere Abgrenzung. Als therapeutische Meilensteine gelten Interferon und die Purinanaloge Pentostatin und Cladribin. Letzteres gilt in der Schweiz als Standard für die Erstlinientherapie und führt oft zu langen Remissionen. Dennoch erschweren Probleme mit der Verfügbarkeit sowie der Vergütung seinen Einsatz.

RUDOLF BENZ

SZO 2020; 4: 6-9.



Rudolf Benz

Einleitung

Mit einer Inzidenz von weniger als 1 von 100 000 Personen pro Jahr ist die Haarzelleukämie (HCL) eine seltene Erkrankung und macht nur gut 2% aller Leukämien aus. Männer sind deutlich häufiger davon betroffen. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose liegt zwischen 55 und 60 Jahren (1, 2). Risikofaktoren oder eine genetische Prädisposition konnten bis anhin nicht gefunden werden, trotz Hinweisen aus kleineren Arbeiten, die auf eine mögliche Häufung in der ländlichen Bevölkerung deuten (3).

Diagnostik und Pathophysiologie der Erkrankung

Bereits vor mehr als 60 Jahren wurde die HCL unter dem Titel «leukämische Retikuloendotheliose» umfassend von Bertha A. Bouroncle beschrieben (4). Als typische klinische Zeichen finden sich bei Patienten mit HCL eine Kombination aus Splenomegalie und Panzytopenie, meist ohne Lymphadenopathie. Durch die im Allgemeinen langsame Progression der Erkrankung gewöhnen sich Patienten oft an die Folgen

der Anämie und sind zum Teil erstaunlich wenig durch die Müdigkeit gestört. Einschneidender sind die Folgen der Neutropenie und der Monopenie, die zu schweren Verläufen von Infektionen und Erkrankungen durch atypische Erreger führen können (5). Die Thrombozytopenie ist begleitet von vermehrten Blutungszeichen. Auch autoimmune Störungen mit Gelenk- und Hautmanifestationen können auftreten (6). Bereits im automatischen Differenzialblutbild fallen eine Monopenie und häufig eine makrozytäre Anämie auf. In der mikroskopischen Beurteilung kann der Nachweis von charakteristischen Haarzellen (*Abbildung*) Klarheit schaffen. Die Haarzellen zeigen in der Tartrat-resistenten sauren Phosphatase (TRAP) flächig rötliche Anfärbungen im Zytoplasma. Allerdings findet diese Färbung immer weniger Anwendung. Wegen der nicht selten geringen Anzahl von Haarzellen im peripheren Blut ist heute eine Immunphänotypisierung (FACS-Analyse: fluorescence activated cell sorting) die Untersuchung der Wahl. Mit dem Nachweis von atypischen klonalen B-Lymphozyten, die CD11c, CD25, CD103 und CD123 exprimieren, kann die Diagnose gestellt werden (7). 98% der HCL-Patienten zeigen 3 oder 4 dieser Marker. Zudem ist die BRAF-V600E-Mutation innerhalb der lymphoproliferativen Erkrankungen sehr spezifisch für die HCL und sollte ergänzend gesucht werden (8). Nur sehr selten kann diese Mutation auch bei anderen Lymphoproliferationen vorliegen (z. B. Marginalzonenlymphom). Durch den Austausch eines Valins durch Glutamat der Aminosäure 600 (V600E) im BRAF-Protein wird der RAS-RAF-MEK-ERK-Signalweg aktiviert und verbessert das Überleben der veränderten Zelle (9). Diese zur Serin-Threonin-Gruppe gehörende Kinase ist das am häufigsten mutierte RAF-Protein bei menschlichen Neoplasien (10). Die Mutation kann nicht nur molekulargenetisch nachgewiesen werden, sondern auch immunhistochemisch (11) und kann neben den weiter verbreiteten Annexin-

ABSTRACT

Hair cell leukemia – an overview

Hair cell leukemia is a disease that has been well defined for several decades and can be clearly distinguished from other lymphatic neoplasias. Newer markers such as the BRAF V600E mutation allow an even more reliable differentiation in the few unclear cases. Due to the homogeneous patient population, therapy concepts could be developed early on and were specifically tested for their efficacy. Interferon and the purine analogues pentostatin and cladribine are considered to be milestones of the therapy. The latter is the standard for first-line therapy in Switzerland and many other countries and often leads to long remissions. In Switzerland, these successes are contrasted by problems of reimbursement and availability, which often result in additional bureaucratic work for the treating physician. For example, the health insurance companies have withdrawn reimbursement for cladribine therapy, which has resulted in an obligatory reimbursement request despite overwhelming data on its effectiveness.

Keywords: Hair cell leukemia, hair cell, cladribine, interferon, lymphoma

A1- und DBA44-Markern im Knochenmarkszylinder die Diagnose weiter sichern (12). Eine Aspiration gelingt wegen einer Retikulinfaserbildung oft nicht. In den wenigen Fällen, in welchen die Abgrenzung zu anderen Subentitäten (HCL-Variante, splenisches Marginalzonenlymphom oder splenisches diffuses Lymphom der roten Pulpa) auch mit diesen Untersuchungen nicht sicher möglich ist, kann eine Bestimmung des IGHV4-34-Rearrangements hilfreich sein, das sich bei der HCL im Allgemeinen nicht finden lässt.

Prognose

Anämie, Alter und ECOG-Stadium bei Diagnose sind einfach verfügbare Parameter, die auf ein schlechteres Überleben hinweisen können (13). Analog zur CLL ist bei unmutiertem IGHV-Status, einer Mutation von TP53 und bei Expression von über 30% CD38 mit einem ungünstigeren Verlauf zu rechnen (14, 15). Allerdings liegen keine prospektiven Daten vor, dass eine Therapieanpassung eine Verbesserung dieses Nachteils herbeiführen würde. Nicht weiter erstaunlich sind Daten, die einen Zusammenhang zwischen dem Erreichen einer kompletten Remission (CR) und einem signifikant längeren Abstand zu einer erneuten Krankheitsprogression zeigen (16, 17). Ein Zusammenhang mit dem Überleben konnte allerdings nicht gezeigt werden, was an den vielen wirksamen Therapieoptionen liegen mag, die bei einem allfälligen Rezidiv eingesetzt werden können. Neuere dynamische Variablen wie POD24 («progression of disease» nach 24 Monaten) weisen anders als bei anderen niedrig malignen Lymphomen nicht auf einen schlechteren Krankheitsausgang hin, da bei der HCL kein eigentlicher Übergang in eine aggressivere Lymphomform beobachtet werden kann, die mit einem solchen Marker am ehesten erfasst würde (13).

Therapie

Therapiebeginn und Darreichungsform

Grenzwerte für einen Therapiebeginn sind arbiträr gewählt. Im Allgemeinen werden ein Hämoglobin < 110 g/l, Neutrophile < 1 g/l, Thrombozyten < 100 g/l oder eine symptomatische Splenomegalie wie auch stark störende B-Symptome zum Anlass genommen, eine Therapie zu beginnen (18, 19). Gehäuft auftretende Infekte sind ebenfalls Gründe für einen Therapiestart. Allerdings haben gerade aktive Infekte einen Einfluss auf die Therapiewahl, da diese Patienten zum Beispiel in den meisten Cladribin-Studien ausgeschlossen waren (20, 21). Verschiedene Richtlinien, insbesondere die kürzlich erschienene Konsensuspublikation, empfehlen die Purinanaloga Cladribin oder Pentostatin als Erstlinientherapie (21). Trotz fehlenden Direktvergleichs geht man von äquivalenter Wirksamkeit aus (16). Pentostatin, welches alle 14 Tage in einer Dosis von 4 mg/m² bis zum Er-

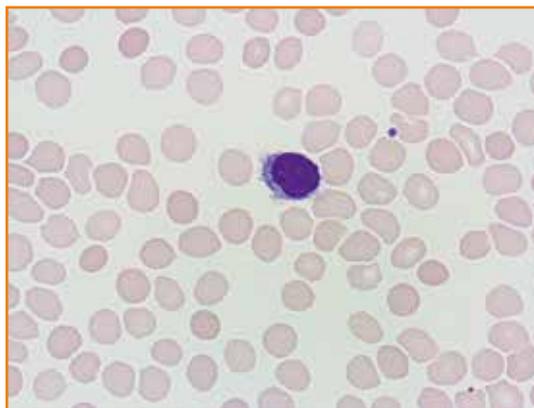


Abbildung: Haarzelle in konventioneller Giemsa-Färbung im peripheren Blut

reichen einer CR i.v. gegeben wird, ist in der Schweiz nicht im Handel und muss im Ausland bestellt werden. Ein Vorteil der Therapie ist, dass man die Dosis bei einem Infekt im Verlauf auch reduzieren kann, da die Gabe in grösseren Abständen erfolgt.

Meistens wird in der Schweiz Cladribin (Litak® 10) verwendet*. Dieses wurde initial kontinuierlich über 7 Tage verabreicht, was eine Hospitalisation nötig machte (22). Um diesen Nachteil zu umgehen, wurden Studien für Kurzinfusionen sowie für die subkutane Gabe durchgeführt, da Untersuchungen gezeigt haben, dass die Medikamentenkonzentration in der Zielzelle unabhängig von der Applikationsart ist (23). Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung (SAKK) hat massgeblich dazu beigetragen, die subkutane Darreichungsform zu etablieren.

Trotz vergleichbarer Ansprechraten fallen in den SAKK-Studien zum Teil tiefere CR auf (24). In der Langzeitnachkontrolle fand sich ein im Vergleich zu anderen Darreichungsformen ähnliches Überleben. Ursächlich für die unterschiedliche Remissionsrate war unter anderem der relativ frühe Zeitpunkt der Remissionskontrolle in den SAKK-Studien. Eine solche sollte deshalb bei normalem Laborverlauf frühestens 6 Monate nach Therapiebeginn erfolgen. Cladribin wird in einer Dosis von $0,14$ mg/kg pro Tag für 5 Tage verabreicht (24).

Nebenwirkungen

Neben den unangenehmen, aber eher harmlosen lokalen, kutanen Nebenwirkungen verlaufen Infektionen wegen der schweren und lang anhaltenden Immunsuppression nicht selten gefährlich (25, 26). In

* Der Einsatz zieht nicht selten bürokratischen Mehraufwand für den behandelnden Arzt nach sich. Da in der Schweiz vonseiten der Krankenkassen die Vergütung der Therapie mit Cladribin zurückgezogen wurde, ist trotz überwältigender Daten zur Wirksamkeit ein Kostengutsprache gesuch obligat.

der ersten SAKK-Studie mit 62 Patienten traten bei 35 Patienten 50 Infektionen auf, davon 12 Grad III und höher (27). Atypische Infektionen sind verzögert auch einige Monate nach der Therapie vereinzelt beobachtet worden (28). Ein rascherer Anstieg der Neutrophilen kann mit G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor) erreicht werden – aber leider ohne signifikanten Einfluss auf die Infektionsrate (29). Daten zu pegyliertem G-CSF zeigen ein ähnliches Bild mit einer Verkürzung der Neutropeniedauer und kürzeren Hospitalisationen, aber ohne statistische Signifikanz (30).

Ansprechen und Überleben

Wie oben erwähnt, kann mit Cladribin eine hohe Remissionsrate erreicht werden. Obwohl die CR zu einem längeren progressionsfreien Überleben führt als eine partielle Remission (PR), korreliert das Ansprechen nicht mit dem Überleben (16, 17). Trotzdem ist eine Punktion nach 6 Monaten sinnvoll, da man damit auch das Nachkontrollintervall besser festlegen kann (31). Die allgemeinen Remissionskriterien basieren auf praktisch normalen Blutwerten (Hämoglobin > 110 g/l, Neutrophile > 1,5 g/l, Thrombozyten > 100 g/l), keinen Haarzellen im peripheren Blut und im Knochenmark sowie einer nicht palpablen Milz (19). Auch Untersuchungen zur MRD (minimal residual disease) werden vermehrt bei HCL-Patienten verwendet und korrelieren wenig überraschend mit der Rückfallwahrscheinlichkeit (32). Ein einfach zu bestimmender Parameter ist der lösliche Interleukin-2-Rezeptor (sIL2R) im Blut, der sehr gut mit der Haarzellmenge korreliert (33) – bei repetitiver Bestimmung ein hilfreicher Parameter, der im Langzeitverlauf Knochenmarkpunktionen ersetzen kann.

Rezidivtherapie und Langzeitnebenwirkungen

Sollte ein Rezidiv nach CR oder eine Progression nach einer PR auftreten, kann bei gutem Allgemeinzustand und stabilen Blutwerten zugewartet werden. Auch hier können die Grenzwerte angewendet werden, die bei Erstdiagnose gelten. Mit einer Wiederaufnahme der Therapie muss bei jüngeren Patienten im Mittel nach 5 Jahren gerechnet werden (34). Eine Heilung ist weiterhin nicht zu erwarten, und die therapiefreie Zeit nimmt mit jedem Rezidiv ab (35). Nach einer Behandlung mit Purinanaloga sollten zudem nur bestrahlte Blutprodukte verwendet werden, um die sehr seltene transfusionsassoziierte GvHD (graft versus host disease) zu vermeiden (36). Bei der Betreuung der Patienten ist auf Langzeitnebenwirkungen zu achten. Hier sind vor allem Zweitmalignome von Bedeutung. Obwohl in einer kürzlich veröffentlichten schweizerischen Studie keine statistische Zunahme dieser Neoplasien gefunden werden konnte, sind Sekundärmalignome die häufigste Todesursache bei diesen Patienten (13). Zudem zeigte die

grösste epidemiologische Studie eine deutliche Zunahme der sekundären Tumoren seit dem verbreiteten Einsatz der Purinanaloga (37). Es ist deshalb auch vor diesem Hintergrund wünschenswert, wenn die Zeit bis zu einer erneuten Behandlung verlängert werden kann. Die Kombination von Cladribin mit Rituximab stellt hier eine gute Option dar und sollte in der Rezidivbehandlung immer in Erwägung gezogen werden (38).

Einsatz von unpeyliertem Interferon

Unpeyliertes Interferon, der erste Meilenstein der Therapie bei HCL, wird in heutigen Leitlinien meist nur noch als Induktionsbehandlung bei gleichzeitigem Infekt erwähnt. Erschwerend ist der Umstand, dass der letzte Hersteller den Vertrieb von unpeyliertem Interferon einstellen wird. Zu pegyliertem Interferon gibt es bis anhin keine validierten Daten. Obwohl in der einzigen vollständig publizierten randomisierten Studie, die Pentostatin und Interferon in der ersten Therapielinie verglich, weniger Nebenwirkungen und Todesfälle in der Interferongruppe gefunden wurden (39) und verschiedene Studien eine sehr gute Langzeitkontrolle der HCL zeigten (40–43), wird diese Therapie bei HCL wahrscheinlich verschwinden.

Zusätzliche und neuere Therapieoptionen

Wie bereits erwähnt, zeigt Rituximab in der Kombination mit Cladribin eine gute Wirksamkeit. In einer kürzlich publizierten Studie konnte so die Ansprechrate erhöht werden (44). Ob diese Kombination sogar in der ersten Linie Standard werden wird, muss sich zeigen. Im Rezidiv kann in Einzelfällen auch eine Kombination von Bendamustin und Rituximab in Betracht gezogen werden (45). Als Bestätigung der Wichtigkeit der BRAF-Mutation bei der HCL kann das gute Ansprechen auf die BRAF-Inhibitoren angesehen werden. Schon mit einer tiefen Dosis von 2×240 mg/Tag Vemurafenib konnte die Krankheit gut angegangen werden (46). Wie lange therapiert werden muss und welche spezifischen Nebenwirkungen auftreten können, ist noch nicht vollständig geklärt. Moxetumomab-Pasudotox, ein Immunotoxin gegen CD22, wurde bereits von der FDA und der EMA zugelassen. Zu achten ist auf das seltene hämolytische urämische Syndrom sowie auf das Capillary-Leak-Syndrom (47). Leider sind all diese Substanzen, die eigentlich zugänglich wären, in der Schweiz in dieser Indikation nicht zugelassen.

Aussicht

Bereits mit der derzeit möglichen Therapie mit Cladribin kann bei HCL ein annähernd normales Überleben erreicht werden (13). Ob neuere Therapieoptionen ohne Chemotherapie die Prognose nochmals

verbessern können, bleibt abzuwarten. Durch die breiter und einfacher verfügbaren genetischen Abklärungen wie zum Beispiel «next generation sequencing» wächst aber die Erkenntnis über die zugrunde liegenden Störungen der Haarzellen rasch, was möglicherweise weitere Therapieoptionen nach sich ziehen könnte. ■

Dr. med. Rudolf Benz

Leitender Arzt, Abteilung für Hämatologie und Onkologie
Kantonsspital Münsterlingen
Spitalcampus 1
8596 Münsterlingen
E-Mail: rudolf.benz@stgag.ch

Interessenkonflikte: keine.

Referenzen:

- Bernstein L, Newton P, Ross RK. Epidemiology of hairy cell leukemia in Los Angeles County. *Cancer Res.* 1990;50(12):3605-3609.
- Chandran R, Gardiner SK, Smith SD, Spurgeon SE. Improved survival in hairy cell leukaemia over three decades: a SEER database analysis of prognostic factors. *Br J Haematol.* 2013;163(3):407-409.
- Monnereau A, Slager SL, Hughes AM, et al. Medical history, lifestyle, and occupational risk factors for hairy cell leukemia: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2014;2014(48):115-124.
- Bouroncle BA, Wiseman BK, Doan CA. Leukemic reticuloendotheliosis. *Blood.* 1958;13(7):609-630. *Blood.* 2016;127(12):1519.
- Cunha BA, Munoz-Gomez S, Gran A, Raza M, Irshad N. Persistent Legionnaire's disease in an adult with hairy cell leukemia successfully treated with prolonged levofloxacin therapy. *Heart Lung.* 2015;44(4):360-362.
- Dasanu CA, Van den Bergh M, Pepito D, Alvarez Argote J. Autoimmune disorders in patients with hairy cell leukemia: are they more common than previously thought? *Curr Med Res Opin.* 2015;31(1):17-23.
- Matutes E, Morilla R, Owusu-Ankomah K, Houlihan A, Meeus P, Catovsky D. The immunophenotype of hairy cell leukemia (HCL). Proposal for a scoring system to distinguish HCL from B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes. *Leuk Lymphoma.* 1994;14 Suppl 1:57-61.
- Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med.* 2011;364(24):2305-2315.
- Falini B, Martelli MP, Tiacci E. BRAF V600E mutation in hairy cell leukemia: from bench to bedside. *Blood.* 2016;128(15):1918-1927.
- Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002;417(6892):949-954.
- Turakhia S, Lanigan C, Hamadeh F, Swerdlow SH, Tubbs RR, Cook JR. Immunohistochemistry for BRAF V600E in the Differential Diagnosis of Hairy Cell Leukemia vs Other Splenic B-Cell Lymphomas. *Am J Clin Pathol.* 2015;144(1):87-93.
- Sherman MJ, Hanson CA, Hoyer JD. An assessment of the usefulness of immunohistochemical stains in the diagnosis of hairy cell leukemia. *Am J Clin Pathol.* 2011;136(3):390-399.
- Benz R, Arn K, Andres M, et al. Prospective long-term follow-up after first-line subcutaneous cladribine in hairy cell leukemia: a SAKK trial. *Blood Adv.* 2020;4(15):3699-3707.
- Poret N, Fu Q, Guihard S, et al. CD38 in Hairy Cell Leukemia Is a Marker of Poor Prognosis and a New Target for Therapy. *Cancer Res.* 2015;75(18):3902-3911.
- Forconi F, Sozzi E, Cencini E, et al. Hairy cell leukemias with unmutated IGHV genes define the minor subset refractory to single-agent cladribine and with more aggressive behavior. *Blood.* 2009;114(21):4696-4702.
- Dearden CE, Else M, Catovsky D. Long-term results for pentostatin and cladribine treatment of hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2011;52 Suppl 2:21-24.
- Goodman GR, Burian C, Koziol JA, Saven A. Extended follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with cladribine. *J Clin Oncol.* 2003;21(5):891-896.
- Golomb HM. Hairy cell leukemia: lessons learned in twenty-five years. *J Clin Oncol.* 1983;1(10):652-656.
- Grever MR, Abdel-Wahab O, Andritsos LA, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. *Blood.* 2017;129(5):553-560.
- 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(16):1117-1121.
- Tallman MS, Hakimian D, Variakojis D, et al. A single cycle of 2-chlorodeoxyadenosine results in complete remission in the majority of patients with hairy cell leukemia. *Blood.* 1992;80(9):2203-2209.
- Piro LD, Ellison DJ, Saven A. The Scripps Clinic experience with 2-chlorodeoxyadenosine in the treatment of hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma.* 1994;14 Suppl 1:121-125.
- Lillemark J, Juliusson G. Cellular pharmacokinetics of 2-chloro-2'-deoxyadenosine nucleotides: comparison of intermittent and continuous intravenous infusion and subcutaneous and oral administration in leukemia patients. *Clin Cancer Res.* 1995;1(4):385-390.
- Zenhäuser 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.* 2009;50(9):1501-1511.
- Bastie JN, Cazals-Hatem D, Daniel MT, et al. Five years follow-up after 2-chlorodeoxyadenosine treatment in thirty patients with hairy cell leukemia: evaluation of minimal residual disease and CD4+ lymphocytopenia after treatment. *Leuk Lymphoma.* 1999;35(5-6):555-565.
- Legrand O, Vekhoff A, Marie JP, Zittoun R, Delmer A. Treatment of hairy cell leukaemia (HCL) with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA): identification of parameters predictive of adverse effects. *British journal of haematology.* 1997;99(1):165-167.
- 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.* 2002;13(10):1641-1649.
- Bennett C, Vardiman J, Golomb H. Disseminated atypical mycobacterial infection in patients with hairy cell leukemia. *Am J Med.* 1986;80(5):891-896.
- Saven A, Burian C, Adusumalli J, Koziol JA. Filgrastim for cladribine-induced neutropenic fever in patients with hairy cell leukemia. *Blood.* 1999;93(8):2471-2477.
- Goldschmidt N, Ganzel C, Attias D, Gatt M, Polliack A, Tadmor T. Pegfilgrastim prophylaxis for cladribine-induced neutropenia in patients with hairy-cell leukemia. *Acta Haematol.* 2014;132(1):118-121.
- Jehn U, Bartl R, Dietzfelbinger H, Haferlach T, Heinemann V. An update: 12-year follow-up of patients with hairy cell leukemia following treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. *Leukemia.* 2004;18(9):1476-1481.
- Mhaweche-Fauceglia P, Oberholzer M, Aschenafi S, et al. Potential predictive patterns of minimal residual disease detected by immunohistochemistry on bone marrow biopsy specimens during a long-term follow-up in patients treated with cladribine for hairy cell leukemia. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130(3):374-377.
- Jud S, Goede JS, Senn O, Spanaus K, Manz MG, Benz R. sIL2R ratio as early marker for response in hairy cell leukemia and the prognostic relevance of IL28B genotype to interferon- α therapy. *Ann Hematol.* 2017;96(5):757-763.
- Rosenberg JD, Burian C, Waalen J, Saven A. Clinical characteristics and long-term outcome of young hairy cell leukemia patients treated with cladribine: a single-institution series. *Blood.* 2014;123(2):177-183.
- Huynh E, Sigal D, Saven A. Cladribine in the treatment of hairy cell leukemia: initial and subsequent results. *Leuk Lymphoma.* 2009;50 Suppl 1:12-17.
- Zulian GB, Roux E, Tiercy JM, et al. Transfusion-associated graft-versus-host disease in a patient treated with Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine): demonstration of exogenous DNA in various tissue extracts by PCR analysis. *Br J Haematol.* 1995;89(1):83-89.
- Hisada M, Chen BE, Jaffe ES, Travis LB. Second cancer incidence and cause-specific mortality among 3104 patients with hairy cell leukemia: a population-based study. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(3):215-222.
- 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.* 2011;52 Suppl 2:75-78.
- Grever M, 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.* 1995;13(4):974-982.
- Damasio EE, Clavio M, Masoudi B, et al. Alpha-interferon as induction and maintenance therapy in hairy cell leukemia: a long-term follow-up analysis. *Eur J Haematol.* 2000;64(1):47-52.
- Benz R, Siciliano RD, Stussi G, Fehr J. Long-term follow-up of interferon-alpha induction and low-dose maintenance therapy in hairy cell leukemia. *Eur J Haematol.* 2009;82(3):194-200.
- Ramakrishna R, Manoharan A. Sustained long-term remissions with weekly interferon maintenance therapy in hairy cell leukemia. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2010;6(3):210-212.
- Angelopoulou M, Anargyrou K, Sachanas S, Kokoris S, Vassilakopoulos TP, Galani Z, Dimopoulou MN, Kontopidou FN, Plata E, Tsiftaris P, Dimitriadou E, Siantantaris MP, Pangalis GA. Long term follow up of hairy cell leukemia patients treated with interferon-alpha. The importance of maintenance. Abstract 0117. *Haematologica.* 2007.
- Chihara D, Arons E, Stetler-Stevenson M, et al. Randomized Phase II Study of First-Line Cladribine With Concurrent or Delayed Rituximab in Patients With Hairy Cell Leukemia. *J Clin Oncol.* 2020;38(14):1527-1538.
- Burotto M, Stetler-Stevenson M, Arons E, Zhou H, Wilson W, Kreitman RJ. Bendamustine and rituximab in relapsed and refractory hairy cell leukemia. *Clin Cancer Res.* 2013;19(22):6313-6321.
- Dietrich S, Pircher A, Endris V, et al. BRAF inhibition in hairy cell leukemia with low-dose vemurafenib. *Blood.* 2016;127(23):2847-2855.
- Lin AY, Dinner SN. Moxetumomab pasudotox for hairy cell leukemia: preclinical development to FDA approval. *Blood Adv.* 2019;3(19):2905-2910.