

Behandlung der akuten myeloischen Leukämie

Machen wir Fortschritte?

Ziel der heutigen Induktions-Chemotherapie bei AML ist die Verbesserung der Qualität der Remission in der Hoffnung, dadurch das Rezidivrisiko senken zu können. Im Hinblick auf die Erforschung prognostischer Faktoren wird eine der künftigen Herausforderungen sein, herauszufinden, wie neue therapeutische Optionen innerhalb immer kleinerer Subgruppen effizienter studiert werden können.

THOMAS PABST

SZO 2013; 2: 17–20.



Thomas Pabst

Fortschritte in der Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML) werden nach wie vor nur in kleinen Schritten erreicht. Aktuelle Konzepte dazu umfassen

- ▲ die Eskalation der Anthrazyklindosis;
 - ▲ die Zugabe von Antikörper-basierenden Therapien
- oder
- ▲ die Zugabe von alternativen Nucleosidanaloga zusätzlich zur Chemotherapie in der Induktion.

Derzeit offene Studien werden zeigen, ob der Standard der «3 + 7-Kombination» eines Anthrazyklins mit Cytarabin in der Induktion damit verbessert werden kann. Die rasch wachsende Zahl bekannter prognostischer Faktoren in der AML hat das Potenzial, in Zukunft einen eher personalisierten Zugang, insbesondere in der Postinduktionsbehandlung, zu ermöglichen. Die neuen therapeutischen Optionen betreffen immer kleinere Subgruppen bei der vergleichsweise seltenen Erkrankung AML.

Die derzeitige Ausgangslage

AML ist vorwiegend eine Erkrankung älterer Menschen. Die Beurteilung der individuellen therapeutischen Optionen bei einem AML-Patienten wird daher wesentlich beeinflusst durch Alter und Begleiterkrankungen. Für diejenigen AML-Patienten, denen eine intensive Behandlung in kurativer Absicht angeboten werden kann, besteht der therapeutische Standard seit über drei Dekaden in der Kombination eines Anthrazyklins, verabreicht für 3 Tage, kombiniert mit Cytarabin als Dauerinfusion über 7 Tage, das sogenannte «3 + 7»-Regime. Die Mehrheit der jüngeren Patienten wird damit bereits nach einem Zyklus eine morphologische komplette Remission (CR) erreichen. Ein zweiter, ähnlicher Chemotherapiezyklus wird etwa die Hälfte der verbleibenden Patienten ebenfalls in eine CR bringen, sodass 70 bis 75% aller AML-Patienten mit dieser Strategie nach zwei Zyklen in erster CR sein werden (1). Die Wahl der abschließenden dritten Therapieeinheit richtet sich nach der Risikobeurteilung der individuell vorliegenden AML unter besonderer Berücksichtigung molekularer und zytogenetischer Abnormitäten (Tabelle). Die gemeinsame Strategie der HOVON-SAKK-Leukämiegruppe sieht für «good-risk»-Patienten einen konventionellen dritten Zyklus Chemotherapie oder eine autologe Transplantation vor. Für «intermediate-risk»-, für «bad-risk»- und für «very-bad-risk»-Patienten sollte eine konsolidierende allogene Transplantation in CR1 oder alternativ, bei fehlendem Spender, eine autologe Transplantation angestrebt werden.

Mit dieser Strategie besteht für *jüngere AML-Patienten* eine 40- bis 50%ige Heilungschance. Diese beruht auf einer stetigen Verbesserung der Behandlungsergebnisse in den letzten 40 Jahren, wobei Fortschritte in der supportiven Behandlung wesentlich dazu beigetragen haben (Abbildung 1). Offene

ABSTRACT

Treatment of patients with acute myeloid leukemia

Progress in the treatment of patients with acute myeloid leukemia is slow. The current concept is that improving the depth of remission ought reduce the risk of relapse, thereby improving overall survival. Current strategies involve escalation of anthracycline dosage, the use of alternative nucleoside analogues or the addition of antibody-directed chemotherapy during induction treatment. It remains to be tested whether these options will ultimately modify the decade long standard of «3 + 7» cytarabine and anthracycline combination treatment for induction treatment. The potential of numerous molecular prognostic factors may form the basis for a more personalized approach in the future.

Keywords: acute myeloid leukemia, current strategies, molecular prognostic factors.

Tabelle:

Prognostische Marker bei AML-Patienten

(A) Vor Behandlung

- ▲ Zytogenetik
- ▲ Alter
- ▲ Leukozytenzahl
- ▲ Sekundäre AML
- ▲ Mutationen (FLT3; NPM1; CEBPA; IDH1/2; WT1; MLL; RUNX1; DNMT3A; ASXL1)
- ▲ Abnorme Expression (EVI1; BAALC; ERG1; MN1)
- ▲ MiR-Expressionsprofile
- ▲ Genexpressionsprofile

(B) Nach Behandlung

- ▲ Initiales Ansprechen auf Induktionstherapie
- ▲ Minimal residual disease

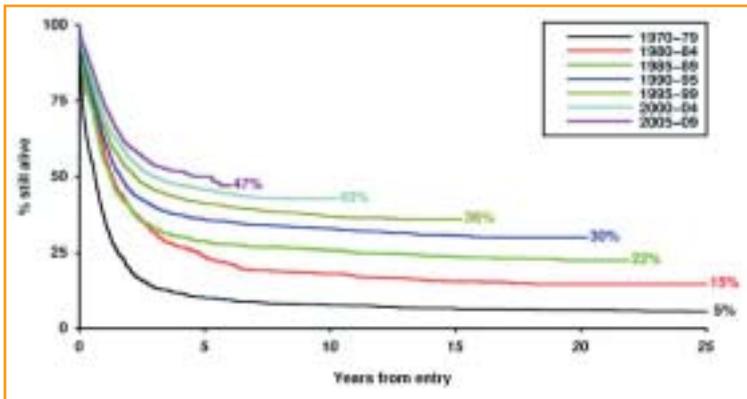


Abbildung 1: Gesamtüberleben von AML-Patienten in MRC-Studien 1970–2009; Alter 15–59 Jahre bei Erstdiagnose (mit freundlicher Genehmigung von A.K. Burnett).

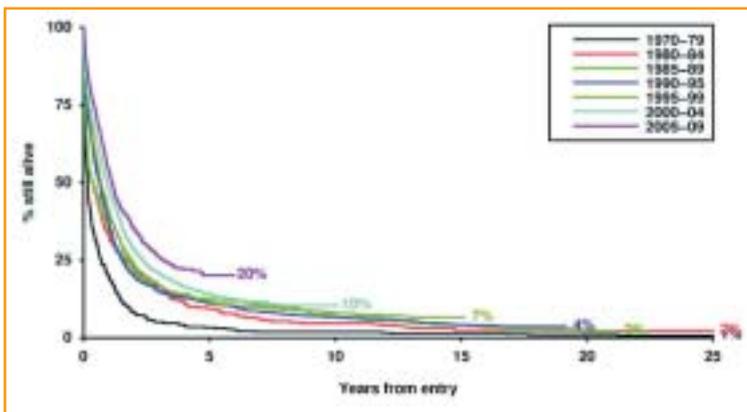


Abbildung 2: Gesamtüberleben von AML-Patienten in MRC-Studien 1970–2009; Alter ≥ 60 Jahre bei Erstdiagnose (mit freundlicher Genehmigung von A.K. Burnett).

Fragen zu diesem konventionellen Therapiealgorithmus umfassen:

- ▲ Dosis und Wahl der Anthrazykline,
- ▲ den zusätzlichen Einsatz von Nukleosidanaloga in der Induktionstherapie sowie
- ▲ die Kriterien zur Stratifikation zu den unterschiedlichen Konsolidationsoptionen.

Im Gegensatz zu jüngeren Patienten sind die Hei-

lungsraten für *ältere AML-Patienten* in den letzten Dekaden wenig bis gar nicht verbessert worden, auch wenn manche Patienten über 60 Jahre für konventionelle intensive Chemotherapien geeignet sind und entsprechend behandelt werden (*Abbildung 2*). Auch wenn in der Regel rund 50% der älteren AML-Patienten nach intensiver Therapie eine komplette Remission erreichen, werden davon zirka 85% ein Rezidiv erleiden. Das Outcome nach einem ersten Rezidiv bei älteren AML-Patienten bleibt schlecht, Langzeitüberleben ist die Ausnahme.

Optionen zur Therapieverbesserung

Zurzeit besteht keine überzeugende Evidenz, dass das «3 + 7-Schema» verlassen werden muss. Insbesondere kann die Zugabe eines dritten Medikaments oder die Eskalation der Cytarabindosis nicht als Standard bezeichnet werden. Allerdings weisen kürzlich abgeschlossene Studien, auch der HOVON-SAKK-Gruppe, darauf hin, dass die Eskalation der Daunorubicindosis oder der Einsatz von CD33-basierter konjugierter Antikörper-Chemotherapie Möglichkeiten darstellen, mehr Behandlungsintensität zu erreichen, ohne signifikante zusätzliche Toxizität mitzuführen. Ziel dabei ist die Verbesserung der Qualität der Remission in der Hoffnung, dadurch das Rezidivrisiko zu reduzieren. Es geht also weniger um die Verbesserung der Remissionsrate an sich.

Immer höhere Komplexität durch identifizierte Marker

Therapeutische Richtlinien zur AML müssen sich derzeit in zunehmend komplexer Weise mit einer rasch steigenden Zahl von neu identifizierten molekularen Markern – unmittelbares Resultat von «whole genome sequencing»-Untersuchungen von Genomen der AML-Patienten – auseinandersetzen. Viele der identifizierten Mutationen tragen wichtige prognostische Informationen; und die Kombination dieser Marker beim einzelnen Patienten ergibt ein höchst komplexes Muster der individuellen AML. Die therapeutischen Konsequenzen aus dieser Vielzahl von molekularen Markern sind derzeit unklar. Gegenwärtig besteht eher Hoffnung als etablierte Evidenz, dass die beeindruckende molekulare Heterogenität der AML-Entitäten die Basis darstellt, auf der künftig «druggable targets» entwickelt werden können – und man nicht einfach die bereits extensive Liste von prognostischen Faktoren verlängert.

Verbesserung der Standardbehandlung

Anthrazyklindosis

Die Wahl des Anthrazyklins wurde in mehreren randomisierten Studien (Daunorubicin versus Idarubicin versus Mitoxantron) geprüft, ohne dass man überzeugende Evidenz für relevante Unterschiede im Ge-

samtüberleben gefunden hätte. Nicht weniger als vier kürzlich abgeschlossene Studien haben die Strategie der Daunorubicin-Intensivierung geprüft. Die E1900-Studie der ECOG erreichte eine signifikant höhere Remissionsrate und ein besseres Gesamtüberleben (23,7 versus 15,7 Monate), wenn in einem «3 + 7-Regime» die Daunorubicindosis von 45 auf 90 mg/m² erhöht wurde (2). Die HOVON-SAKK-Gruppe publizierte ebenfalls eine verbesserte Gesamtremissionsrate (3), wobei das Gesamtüberleben nur in der Gruppe der AML-Patienten von 60 bis 65 Jahren verbessert war (38% versus 23%). Im Moment scheinen diese Daten die höhere Daunorubicindosis von 90 mg/m² als Standard zu rechtfertigen. Die Studien legen auch nahe, dass die Kardiotoxizität der Anthrazyklintherapie bei AML-Patienten nicht ein relevantes Problem darstellt. Welche (molekularen) Subgruppen der AML-Patienten am meisten von der Anthrazyklineskalation profitieren, ist Gegenstand laufender Analysen.

Antikörper-basierende Chemotherapien

Die Zugabe der unkonjugierten, CD33-gerichteten Antikörpertherapie zur Standard-Chemotherapie führt therapeutisch zu keiner Verbesserung. Die Kombination des CD33-Antikörpers zusammen mit dem Zytostatikum Calicheamicin etabliert eine vielversprechende therapeutische Modalität für AML-Patienten. Die Situation dieses Medikaments (Gemtuzumab Ozogamicin; GO; *Mylotarg*[®]) ist gegenwärtig ziemlich unklar. Das Medikament wurde wegen vermehrter Todesfälle in der Induktionsphase sowie fehlenden Benefits in der SWOG-106-Studie (4) vom US-Markt zurückgezogen; die Studie kombinierte ein Standard-«3 + 7-Regime» mit einer einzelnen Dosis von GO (6 mg/m²).

Im Gegensatz dazu haben drei europäische Studien mit gegen 3000 randomisierten Patienten einen Überlebensvorteil gezeigt, wenn GO – in niedrigeren täglichen Dosen – mit Induktions-Chemotherapie kombiniert wird. In der 9MRC-NCRI-Studie zeigte sich die (kleinere) Dosis von 3 mg/m² als sicher und effektiv (5–6), ebenso in der ALFA-Studie mit 3 mg/m² in einem fraktionierten Regime (7). Alle drei Studien zeigten ein verbessertes Gesamtüberleben in der Gruppe der «favorable-risk»- und «intermediate-risk»-AML-Patienten, aber nicht bei «poor-risk»-AML-Patienten. Interessanterweise fiel die italienische GIMEMA-AML17-Studie negativ aus, wenn GO in einer Dosis von 6 mg/m² x 2 vor Chemotherapie verabreicht wurde (8). GO ist weiter ein sehr effektives Medikament in der AML-M3/APL und stellt eine Option für die Rezidivsituation bei diesem Typ der AML dar (9).

Nukleosid-Analog in der Induktionstherapie

Die polnische AML-Studiengruppe (PALG) berichtete kürzlich, dass die Zugabe von Cladribin (aber

nicht von Fludarabin) Remissionsrate und Gesamtüberleben von AML-Patienten verbessert, wenn mit einem Standard-«3 + 7-Regime» kombiniert wird (10). Interessanterweise schien die Zugabe von Cladribin insbesondere in der Gruppe mit ungünstigem Karyotyp wirksam. In der MRC AML-15-Studie verbesserte das Fludarabin-basierende Regime FLAG-IDA (verglichen mit DA oder DAE) weder Remissionsrate noch Gesamtüberleben, jedoch reduzierte FLAG-IDA das Rezidivrisiko signifikant (11). Ob die Zugabe von Clofarabin zum Standardregime Remissionsrate, Rezidivrisiko und/oder Gesamtüberleben verbessert, ist Gegenstand der aktuellen randomisierten SAKK/HOVON-Phase-III-Studie.

Prognostische Faktoren und klinische Anwendung

Traditionellerweise wurde die Zytogenetik bei jüngeren AML-Patienten zur Abschätzung des Rezidivrisikos verwendet, und damit diente es als Grundlage für die Wahl der Post-Induktionsbehandlung. Im Wesentlichen ging es um die Beantwortung der Frage, wer eine allogene Transplantation erhalten sollte. Patienten mit CBF-Leukämien erhielten typischerweise keine allogene Transplantation zur Konsolidation aufgrund des bei diesem Subtyp eher niedrigen Rezidivrisikos. Ein erhöhtes Rezidivrisiko in der CBF-Gruppe besteht bei jenen 20% bis 30% der Patienten mit c-kit-Mutationen. Erfahrungen mit c-kit-Inhibitoren in dieser Situation werden zunehmend berichtet und sind Gegenstand laufender Studien. Bi-allele CEBPA- und NPM1-Mutationen (ohne begleitende FLT3-Mutation) haben eine ähnlich günstige Prognose wie CBF-Leukämien. Solche Patienten erhalten üblicherweise ebenfalls keine allogene Transplantation in erster Remission.

Im Gegensatz dazu werden Patienten mit ungünstiger Zytogenetik (mit Abnormitäten der Chromosomen 5 und 7, mit Inversion 3 oder mit komplexen oder monosomalen Karyotypen) in der Regel rasch rezidivieren. Bei solchen Patienten soll eine allogene Transplantation in erster Remission angestrebt werden, auch wenn eine solche Therapie bestenfalls 30 bis 40% der Patienten eine Langzeitheilung ermöglichen wird.

Ungeklärte therapeutische Konsequenzen

Auf den Unterschied zwischen prognostisch und prädiktiv kann auch in diesem Zusammenhang nicht genug hingewiesen werden. In den meisten Situationen in der AML-Therapie besteht keine Evidenz für die Wahl einer bestimmten therapeutischen Option aufgrund einer zytogenetischen und/oder molekularen Risikostatifikation. So bleibt etwa unklar, wie die Allel-Ratio der FLT3-Mutationen bewertet werden soll (allein oder in Kombination mit NPM1-Mutationen). Ungeklärt bleiben ebenfalls die therapeutischen Konsequenzen des Nachweises von Mutationen wie TET2, DNMT3A, IDH1/2 oder ASXL-1. Die Situation

wird zudem durch Kombinationen dieser Mutationen im individuellen Fall kompliziert, und es wird den Einsatz von Datensets mehrerer kollaborativer Gruppen brauchen, um hier mehr Klarheit zu gewinnen oder gar therapeutische Richtlinien abzuleiten.

Das Potenzial der molekularen Heterogenität der AML besteht darin, mögliche Targets für therapeutische Interventionen zu identifizieren oder das Monitoring der «minimal residual disease» zu ermöglichen. Die meiste Aufmerksamkeit hat sich bisher auf den Tyrosinkinase-Rezeptor FLT3 als Ziel gerichtet. Allerdings gibt es bis anhin keine randomisierten Daten, welche einen therapeutischen Benefit der FLT3-Inhibition für AML-Patienten zeigen.

Ausblick

Der Optimismus für mögliche Verbesserungen in der Therapie der AML basiert vorwiegend auf rasch zunehmenden Erkenntnissen bezüglich der molekularen Heterogenität. Wie bei anderen onkologischen Entitäten liegt die Hoffnung auf der Entwicklung eines «AML-Glivec», wengleich die wachsende Einsicht in die enorme molekulare Heterogenität der AML immer weniger Anlass zur Hoffnung gibt. Allenfalls (und hoffentlich) wird dies in sehr eng definierten Untergruppen möglich sein. Auf dem Weg zur personalisierten Behandlung wird eine Reihe von Hindernissen zu überwinden sein. Eine der Herausforderungen wird sein, wie neue therapeutische Optionen innerhalb seltener Subgruppen einer ohnehin schon seltenen Erkrankung wie der AML effizient studiert werden können. Vor diesem Hintergrund ist die traditionelle grosse randomisierte Studie eine zunehmend wenig effiziente Methode, sodass neue Studiendesigns sinnvoll oder gar zwingend werden. Zu nennen ist beispielhaft das «pick a winner»-Konzept, in welchem mehrere neue Behandlungen parallel oder sequenziell mit einem Standardarm verglichen werden. Ein solches mehrarmiges Konzept verfolgt die HOVON-SAKK-Leukämie-Gruppe mit ihrem aktuellen «Octopus-Studiendesign» für AML-Patienten über 65 Jahre. ▲

Prof. Dr. med. Thomas Pabst
Medizinische Onkologie
Inselspital
3010 Bern
E-Mail: thomas.pabst@insel.ch

Der Autor hat keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu deklarieren.

Quellen:

1. Burnett AK, Wetzler M, and Lowenberg B.: Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29(5): 487–94.
2. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al.: Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009; 361(13): 1249–59.

Merkmale

- ▲ **Standard der AML-Therapie** bleibt die Kombination eines Anthrazyklins und von Cytarabin («3 + 7-Regime»).
- ▲ **Nach zwei Zyklen der Induktionstherapie** richtet sich die Wahl der Konsolidationsbehandlung nach dem Vorliegen von zytogenetischen und/oder molekularen Markern mit etablierter prognostischer Bedeutung.
- ▲ **Die grosse Mehrzahl der bekannten zytogenetischen oder molekularen Marker** hat ausschliesslich prognostischen, aber keinen prädiktiven Wert.
- ▲ **Optionen zur Verbesserung der Chemotherapie** sind Gegenstand laufender Studien. Untersucht wird der mögliche Benefit einer Eskalation der Anthrazyklindosis, die Zugabe konjugierter CD33-basierter Antikörpertherapien und der Einsatz eines Nukleosidanalogons, insbesondere Cladribin, als dritte Substanz in der Induktionsphase.
- ▲ **Die Einsicht in die komplexe molekulare Heterogenität** wird die ohnehin schon seltene Krankheit in eine Vielzahl von noch selteneren AML-Subtypen weiter zerlegen. Damit man innerhalb dieser Subtypen therapeutische Fortschritte machen kann, sind methodologische Alternativen zur traditionellen Studienkonzeption zwingend.

3. Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, Putten W, et al.: High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009; 361(13): 1235–48.
4. Feldman EJ, Brandwein J, Stone R, et al.: Phase III randomized multicenter study of a humanized anti-CD33 monoclonal antibody, lintuzumab, in combination with chemotherapy, versus chemotherapy alone in patients with refractory or first-relapsed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23(28): 4110–16.
5. Burnett AK, Hills RK, Milligan D, et al.: Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 Trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(4): 369–77.
6. Burnett AK, Russell N, Hills RK, et al.: The addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy improves survival in older patients with acute myeloid leukaemia [published online ahead of print July 30, 2012] *J Clin Oncol*, doi:10.1200/JCO.2012.42.2964.
7. Castaigne S, Pautas C, Terre C, et al.: Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2012; 379(9825): 1508–16.
8. Amadori S, Suci S, Salih H, et al.: The sequential combination of gemtuzumab ozogamicin and intensive chemotherapy does not benefit older patients with untreated AML: Results of the EORTC-GIMEMA AML-17 randomised trial. *Haematologica* 2012; 97(1): 521–22.
9. Lo-Coco F, Cimino G, Breccia M, et al.: Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) as a single agent for molecularly relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2004; 104: 1995–99.
10. Holowiecki J, Grosicki S, Kyrzc-Krzemien S, et al.: Daunorubicin, cytarabine and fludarabine (DAF) for remission induction in relapsed or refractory acute myeloid leukemia. Evaluation of safety, tolerance and early outcome—Polish Adult Leukemia Group (PALG) pilot study. *Ann Hematol* 2008; 87(5): 361–67.
11. Burnett AK, Hills RK, Milligan D, et al.: Attempts to optimise induction and consolidation chemotherapy in patients with acute myeloid leukaemia: results of the MRC AML15 Trial [abstract] *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009; 114(22): 484.