

Update Leukämie

Akute Myeloische Leukämie: Diagnose und Therapie beim älteren Patienten

Die Akute Myeloische Leukämie (AML) ist eine biologisch ausgesprochen uneinheitliche Erkrankung. Eine erfolgreiche Behandlung gründet auf einer ausführlichen Diagnostik einschliesslich genetischer Klassifikation, einer Beurteilung der Komorbiditäten und einer Abschätzung des Risikos gewisser Therapieoptionen für den Patienten. Dies ermöglicht eine individuelle Anpassung der verschiedenen Therapiemöglichkeiten an die patienteneigenen Erfordernisse.

+

La leucémie myéloïde aiguë est une maladie biologiquement très hétérogène. Le succès du traitement est basé sur un diagnostic détaillé, y compris la classification génétique, une évaluation des co-morbidités et une estimation du risque de certaines options de traitement pour le patient. Cela permet une adaptation individuelle des différentes options de traitement aux propres besoins du patient.

Die Akute Myeloische Leukämie ist eine Erkrankung, die mit einer jährlichen Inzidenz von etwa 2–3/100 000 Einwohner eine insgesamt seltene Erkrankung darstellt. Die Inzidenz in der Schweiz bewegt sich hierbei auf einem mit den Ländern der westlichen Hemisphäre vergleichbaren Level (1) und ist – mit einem mittleren Erkrankungsalter von 72 Jahren – altersabhängig. Die Inzidenz steigt mit zunehmenden Alter bis zu einem Peak von 15–30 Neuerkrankungen/100 000 im Kollektiv der 80 bis 85-Jährigen an (2,3). Damit ist die AML quantitativ eine Erkrankung des älteren Menschen.

Behandlungsoptionen des jüngeren Patienten

Die Behandlung des jüngeren (unter 65 Jahre), „fitten“ Patienten führt mit intensiver Chemotherapie, basierend auf dem seit Jahrzehnten etablierten „3+7 Schema“ (7 Tage kontinuierliche Cytarabin-Infusion + Anthrazyklin an 3 Tagen) gefolgt von einer Konsolidierungs-Therapie, die je nach a priori- (zytogenetische Risikogruppe, molekulare Marker) und behandlungsbedingter Risikostratifizierung entweder eine konsolidierende Chemotherapie oder eine allogene Stammzelltransplantation beinhaltet, zu Remissionen mit 5-Jahres-Überlebensraten (5-y-OS) zwischen 30 und 65%.

Behandlungsoptionen des älteren Patienten

Diese Erfolge werden bei älteren Patienten über 65 Jahre mit einem 5-y-OS <20% nicht erreicht (3). Dies liegt zum einen am zurückhaltenden Einsatz intensiver Chemotherapien, die bei häufig vorliegenden Komorbiditäten des älteren Menschen auch mit höherer Toxizität, d.h. höherer behandlungsbedingter Mortalität und Morbidität einhergehen. Aber auch die relative Zunahme aggressiverer,



Dr. med.
Rouven Müller
Zürich



Prof. Dr. med.
Markus G. Manz
Zürich

therapieresistenter AML Erkrankungen mit zunehmendem Alter des Patienten spielt hierbei eine Rolle.

Interessanterweise konnte aus retrospektiven Register-Datenanalysen in Schweden und den USA gezeigt werden, dass eine Reduktion der frühen Todesfälle und signifikante Vorteile im Gesamtüberleben bei intensiv versus nicht intensiv behandelten Patienten in der Altersgruppe 65–69 Jahre (10 vs 4 Monate, $p < 0.01$) und 70–74 Jahre (8 vs. 3 Monate, $p < 0.01$) erreicht wird (2,4). In diesen Registeranalysen waren allerdings kaum Patienten inkludiert, welche Therapien mit DNA-hypomethylierenden, weniger toxischen und beim myelodysplastischen Syndrom etablierten Substanzen erhielten. Bezüglich dieser neueren Therapien konnte nun in zwei prospektiven, randomisierten Studien gezeigt werden, dass Azacytidine einer best supportive care (BSC) bzw. low-dose-Cytarabin-Therapie überlegen ist (5, 6). Hierbei konnte bei älteren Patienten (Median 70 Jahre) mit einem Blastenanteil von 20–30% im Knochenmark mit Azacytidine im Vergleich zu einem konventionellen Therapiearm (CCR, d.h. BSC oder low-dose Ara-C „LDAC“ oder intensive Chemotherapie) eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens von 16 auf 24.5 Monate gezeigt werden (5). Erst kürzlich konnte dies auch bei Patienten über 65 Jahren, die bei Erstdiagnose einen Blastenanteil >30% im Knochenmark aufwiesen, bestätigt werden (im Vergleich zu CCR ein um 5 Monate verlängertes medianes Gesamtüberleben) (6).

In einer retrospektiven Analyse wurde zudem festgestellt, dass durch die Therapie mit hypomethylierenden Substanzen ähnliche Raten an Remissionen und ein der intensiven Therapie vergleichbares Gesamtüberleben erzielt werden konnte (7). Weiter verbesserte CR-Raten (bis 47%) wurden wiederum in nicht-randomisierten Studien mit einer Verdopplung der Decitabindosis (20 mg/m²/d appliziert als 10-Tages Schema) erreicht, allerdings bei deutlich erhöhter Toxizität (Myelosuppression, Transfusionsbedarf, Infek-

tionsrisiko) (8, 9). Niedrig dosiertere Schemata (Azacytidine 5 Tage bei AML mit 20–30% Blasten, Decitabine 5-Tage Schema) sind ambulant und auch von Seiten der Verträglichkeit und Komplikationen meist ohne Hospitalisation durchführbar. Dies haben auch die Studien unserer Patienten mit AML, die hypomethylierende Substanzen erhielten, bestätigt (10) (Gemünden et al. in press). Nachteile der hypomethylierenden Substanzen sind allerdings, dass eine Dauertherapie notwendig ist und dass keine anhaltenden Remissionen und kein Langzeitüberleben wie bei den intensiven Therapien erreicht werden.

Zusammenfassung

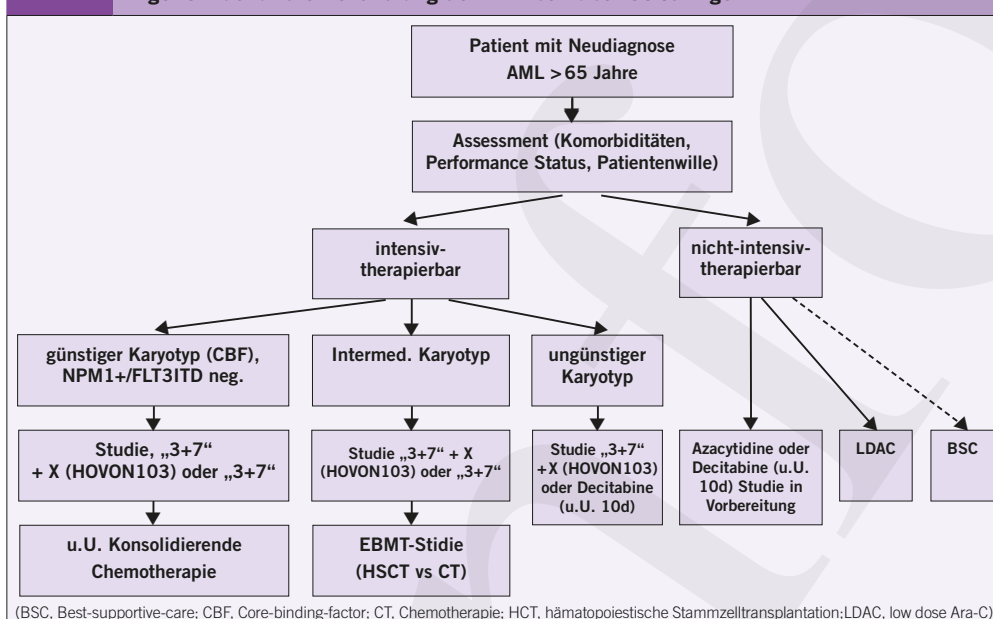
Zusammenfassend besteht beim älteren Patienten mit AML, d.h. der Hauptpopulation der Patienten mit dieser Erkrankung, dringlicher Bedarf zur Verbesserung der Therapie. Aktuell wird in der Schweiz allerdings nur eine Therapieoptimierungsstudie mit intensiver Chemotherapie für den kleineren Teil der „fitten“, über 65-jährigen Patienten durchgeführt; eine Studie für Patienten in weniger gutem Allgemeinzustand befindet sich im Rahmen der HOVON/SAKK Leukämiegruppe in Vorbereitung. Im Folgenden wollen wir uns daher auf die Situation ausserhalb von Therapieoptimierungsstudien fokussieren.

Situation ausserhalb von Therapieoptimierungsstudien

Die Herausforderung in der Therapie der akuten myeloischen Leukämie des älteren Patienten besteht darin, diejenigen Patienten a priori zu identifizieren, die von einer intensiven Therapie im Sinne einer geringen Akutmortalität unter Therapie und einer anhaltenden Remission bei guter Lebensqualität profitieren. Hierzu gehört bei jedem aufgrund von Allgemeinzustand und Komorbiditäten potenziell intensiv therapierbaren Patienten eine a priori-Risikostratifizierung der Erkrankung mittels zytogenetischer und molekulargenetischer Charakterisierung. Diese erlaubt eine Vorhersage bezüglich der zu erwartenden Ansprechraten und der Ansprechdauer. Dass beim nicht durch Tumorlyse oder anderweitig durch die Blastenproliferation akut gefährdeten Patienten hierfür ausreichend Zeit bleibt und die Zeit bis zum Behandlungsbeginn nicht Outcome-relevant ist, wurde insbesondere bei älteren Patienten (11) und später auch bei jüngeren Patienten gezeigt (12).

Die Einschätzung eines Patienten als „intensiv-therapierbar“ war in der Vergangenheit meist eine Frage des Alters mit der Festlegung arbiträrer Grenzen. Hierfür geeigneter erscheinen heutzutage zum Teil Web-basierte multivariate Modelle. Diese können genauer als „Performance-Status“ und Alter alleine zu einer verbesserten Vorhersage einer möglichen behandlungs-assoziierten Mortalität und Morbidität herangezogen werden (13, 14).

ABB. 1 Algorithmus für die Behandlung der AML bei über 65-Jährigen



Neben einer Abschätzung der behandlungsassoziierten Mortalität und Morbidität ist die prognostische Klassifizierung der Leukämie bei älteren Patienten von entscheidender Bedeutung. Eine Abschätzung des Ansprechens anhand etablierter zytogenetischer und molekulargenetischer Marker erscheint allerdings schwieriger. Die häufiger zu beobachtende Chemotherapieresistenz erklärt sich durch ein gehäuftes Vorkommen damit assoziierter zytogenetischer Aberrationen (Monosomien, komplexer Karyotyp) (15), durch erhöhte Expression von Drug-Efflux-Pumpen im leukämischen Blasten (16) und eventuell auch durch die Akkumulation multipler „mutational hits“ in der hämatopoietischen Stammzelle im Laufe eines längeren Lebens. Dies kann durch die proliferative Historie der Zellen mit kumulierter Exposition gegenüber Noxen, Strahlung und anderen weniger gut definierten Umweltfaktoren ausgelöst werden oder durch die Erfolge in der Chemo- und Strahlentherapie (hämato-) onkologischer Erkrankungen mit dem allerdings damit verbundenen Risiko für Sekundärneoplasien.

Die im letzten Jahrzehnt erzielten Erfolge in der Miniaturisierung und Automatisierung von Sequenzierungsmethoden erlauben mittlerweile die Sequenzierung gesamter Genome und Exome innerhalb weniger Stunden bis Tage und geben vertiefte Einblicke in die mögliche Entstehung altersassoziiertter Neoplasien. Bei anderen Entitäten wie dem Multiplen Myelom mit der Monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder der CLL mit der Monoklonalen B-Lymphozytose (MBL) konnten aufgrund der Verfügbarkeit sensitiver, einfach zu handhabender und weit verbreiteter Untersuchungsmethoden auf Klonalität (Immunfixation, Leichtketten-Assay, Immunphänotypisierung) bereits in der Vergangenheit „prä-maligne“ Zustände klonaler Hämatopoiese mit steigender Inzidenz im Alter definiert werden. Im Gegensatz dazu konnte erst im vergangenen Jahr anhand von Exom-Sequenzierungsdaten von mehreren Tausend nicht-hämatologischen Patienten gezeigt werden, dass es analog zu Entitäten wie dem MGUS und der MBL im lymphatischen Kompartiment bei mehr als 9% der über 70-Jährigen einen „prä-malignen“ Zustand mit klonaler Hämatopoiese im myeloischen und damit im Stammzellkompartiment gibt

(17, 18). Die hierbei detektierten somatischen Mutationen konzentrierten sich überwiegend auf 3 Gene mit bekannter Assoziation zu myeloischen Neoplasien (DNMT3A, ASXL1 und TET2). Diese sind mit einem ca. 11-fach erhöhten Risiko der Entwicklung einer hämatologischen Neoplasie assoziiert. Es erscheint vor diesem Hintergrund sinnvoll, die AML des älteren Patienten als separate Entität zu betrachten und entsprechende, bei jüngeren Kollektiven etablierte, genetische Surrogatparameter eines Ansprechens und prognostische Einteilung immer auch im älteren Kollektiv zu untersuchen. Für den prognostischen Einfluss des Karyotyps auch beim älteren Patienten (19) und die Konstellation molekularer Marker (*NPM1*-Mutationen, *FLT3*-ITD-Status) (20) ist dies nachgewiesen.

Personalisierte Medizin

Die exemplarisch dargelegten Fortschritte in der Methodik lassen unter dem Schlagwort einer personalisierten Medizin in der Zukunft eine durch bioinformatische Methoden unterstützte umfassende genetische Charakterisierung der Erkrankung des Einzelnen erwarten. Dies mit dem Ziel, jedem Patienten die individuell beste, der genetischen Veränderung angepasste Therapie anzubieten. Dass hierfür das therapeutische Spektrum ausgebaut werden muss, ist offensichtlich und verlangt den kontinuierlichen empirischen Erkenntnisgewinn durch den Einschluss von Patienten in klinische Studien.

Letztlich sollte hier auch noch ein weiterer Aspekt des älteren Patienten, wenngleich unzureichend, aufgegriffen werden: Die Erwartungen an die verbleibende Lebenszeit, der Wille sich in längere, zum Teil einschränkende Behandlung zu begeben, die soziale Integration und die spirituelle Einstellung scheinen in der persönlichen Entscheidung bezüglich einer Therapie eine noch wesentlichere Rolle zu spielen als beim jüngeren Patienten. Dieser Herausforderung ist von ärztlicher Seite durch den intensiven Austausch mit dem Patienten und seinen Angehörigen Rechnung zu tragen.

Vorgehensweise bei Verdachtsdiagnose AML

An unserem Zentrum gehen wir beim klinisch stabilen, älteren Patienten mit Verdachtsdiagnose einer AML folgendermassen vor:

- **Diagnostik** mittels Zytomorphologie am Knochenmarkaspirat, Histologie an der Knochenmarkstanzbiopsie, Immunphänotypisierung zur Bestätigung der Linienzugehörigkeit und Beschreibung des Leukämie-assoziierten Phänotyps für Verlaufsuntersuchungen hinsichtlich minimal-residual-disease (MRD), zytogenetische Untersuchung mittels klassischer Zytogenetik zur Bestimmung des Karyotyps, mittels Fluorescence-in-situ-Hybridisierung (FISH) auf chromosomale Rearrangements, array CGH (comparative genetic hybridization) zur Detektion von Mikrodeletionen, -duplikationen sowie molekulargenetische Charakterisierung und ggf. Quantifizierung molekularer Veränderungen für MRD-Diagnostik
- **Assessment des Patienten hinsichtlich Komorbiditäten:** i.e. ausführliche persönliche Anamnese bzgl. Vor-/Begleiterkrankungen, kardiovaskuläres Risikoprofil u. -Vorgeschichte, apparativ mittels Echokardiographie zur Beurteilung der kardialen Funktion vor anthrazyklinhaltiger Chemotherapie, Ganzkörper-CT mit Frage Zweitneoplasien, extramedullärer Befall, Lungenpathologie, Vorhandensein opportunistischer Infektionen etc., Einschätzung des WHO-Performance Status
- **Prognostische Evaluation anhand etablierter Faktoren:** Alter, Performance Status, Leukozytenzahl, AML nach MDS, AML the-

rapieassoziiert, Zytogenetik, Molekulargenetik, HCT-CI-Score, EBMT-Score

- Davon abhängig und im ausführlichen Gespräch mit Patient und Angehörigen (medizinische Empfehlung, Präferenzen des Patienten) **Evaluation der Therapieoptionen:** Studieneinschluss wenn immer möglich, bei intensiver Therapie aktuell HOVON103-Studie, bei Vorhandensein eines Spenders EBMT-Studie; Demethylierende Substanzen (z.B. Azacytidin bei vorgängigem MDS, Decitabine 5d, eventl. als 10d Schema); Low-dose Cytarabin (LDAC), Best-supportive-Care (BSC)

Dr. med. Rouven Müller

Prof. Dr. med. Markus G. Manz

Klinik für Hämatologie

UniversitätsSpital Zürich, Rämistr. 100, 8091 Zürich

rouven.mueller@usz.ch

✚ **Interessenkonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Die akute myeloische Leukämie des älteren Patienten sollte unter dem Eindruck neuer Erkenntnisse in der Genetik als biologisch höchst heterogene Erkrankung begriffen werden
- ◆ Jeder - aufgrund des Allgemeinzustandes und Komorbiditäten - potentiell therapierbare ältere Patient (über 65 Jahre) sollte nach kompletter Charakterisierung und a priori-Risikostratifizierung seiner Erkrankung bezüglich einer AML-gerichteten Therapie evaluiert werden, da ausschliesslich Best Supportive Care in allen Studien sowohl bezüglich Lebensqualität als auch Gesamtüberleben nachteilig erscheint
- ◆ Mit der intensiven Chemotherapie bis zur allogenen Stammzelltransplantation nach dosisreduzierter Konditionierung und den epigenetischen Therapien stehen abgestufte Therapiemodalitäten zur Verfügung. Diese erlauben ein individuelles, an Performance Status, Komorbiditäten, prognostischer Klassifikation der Erkrankung und dem Patientenwillen angepasstes Vorgehen. Ein Einschluss in Studien sollte immer angestrebt werden

Messages à retenir

- ◆ La leucémie myéloïde aiguë (AML) des personnes âgées doit être comprise dans le sillage des nouvelles découvertes en génétique comme maladie biologiquement très hétérogène
- ◆ Chaque patient âgé (plus de 65 ans) potentiellement traitable - en raison de l'état général et des comorbidités - doit être évalué par rapport à une thérapie traitant l'AML après caractérisation complète et stratification du risque a priori de sa maladie. Car dans toutes les études Best Supportive Care seule, à la fois à l'égard de la qualité de vie et également de la survie globale semble être désavantageux
- ◆ Avec la chimiothérapie intensive jusqu' à la transplantation de cellules souches allogénique après conditionnement par dose réduite et les thérapies épigénétiques des modalités thérapeutiques graduées sont disponibles. Celles-ci permettent une approche individuelle adaptée à l'état de performance, aux comorbidités, à la classification pronostique de la maladie et à la volonté du patient. Une inclusion dans les études doit toujours être recherchée

Literatur:

1. Bouchardy C. et al. Cancer in Switzerland: Situation and Development from 1983 up to 2007. Neuchâtel: Federal Statistical Office (FSO), National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER), Swiss Childhood Cancer Registry (SCCR); 2011
2. Juliusson G et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood* 2009;113: 4179–87
3. Juliusson G et al. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood* 2012;119: 3890–9
4. Oran B et al. Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study. *Haematologica* 2012; 97: 1916–24
5. Fenaux P et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28: 562–9
6. Dombret H et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood* 2015; 126: 291–9
7. Quintás-Cardama A et al. Epigenetic therapy is associated with similar survival compared with intensive chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood* 2012; 120: 4840–5
8. Blum W et al. Clinical response and miR-29b predictive significance in older AML patients treated with a 10-day schedule of decitabine. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2010; 107: 7473–8
9. Ritchie E K. et al. Decitabine in patients with newly diagnosed and relapsed acute myeloid leukemia. *Leukemia & Lymphoma* 2013; 54: 2003–7
10. Passweg J R et al. Azacytidine for acute myeloid leukemia in elderly or frail patients: a phase II trial (SAKK 30/07). *Leukemia & Lymphoma* 2014; 55: 87–91
11. Sekeres M A et al. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood* 2009; 113: 28–36
12. Bertoli S et al. Time from diagnosis to intensive chemotherapy initiation does not adversely impact the outcome of patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2013; 121: 2618–26
13. Krug U et al. Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60 years or older with acute myeloid leukaemia: a web-based application for prediction of outcomes. *Lancet* 2010; 376: 2000–8
14. Walter R B et al. Prediction of early death after induction therapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia with pretreatment risk scores: a novel paradigm for treatment assignment. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4417–23
15. Schoch C. Dependence of age-specific incidence of acute myeloid leukemia on karyotype. *Blood* 2001; 98: 3500
16. Leith C P et al. Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A Southwest Oncology Group study. *Blood* 1997; 89: 3323–9
17. Jaiswal S et al. Age-Related Clonal Hematopoiesis Associated with Adverse Outcomes. *N Engl J Med* 2014; 371: 2488–98
18. Steensma D P et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood* 2015; 126: 9–16
19. Kantarjian H et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2006; 106: 1090–8
20. Becker H et al. Favorable prognostic impact of NPM1 mutations in older patients with cytogenetically normal de novo acute myeloid leukemia and associated gene- and microRNA-expression signatures: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 596–604