

Leukämie-Behandlung im Alter im Umbruch

Diagnose und Therapie der Akuten Myeloischen Leukämie 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.

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, 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 Substanzen erhielten: Azacytidine und Decitabine sind Pyrimidin Nukleosid-Analoga von Cytidin, welche die DNS-Methylierung stark hemmen und beim myelodysplastischen Syndrom etabliert sind. 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 (LDAC) 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 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, Infekti-



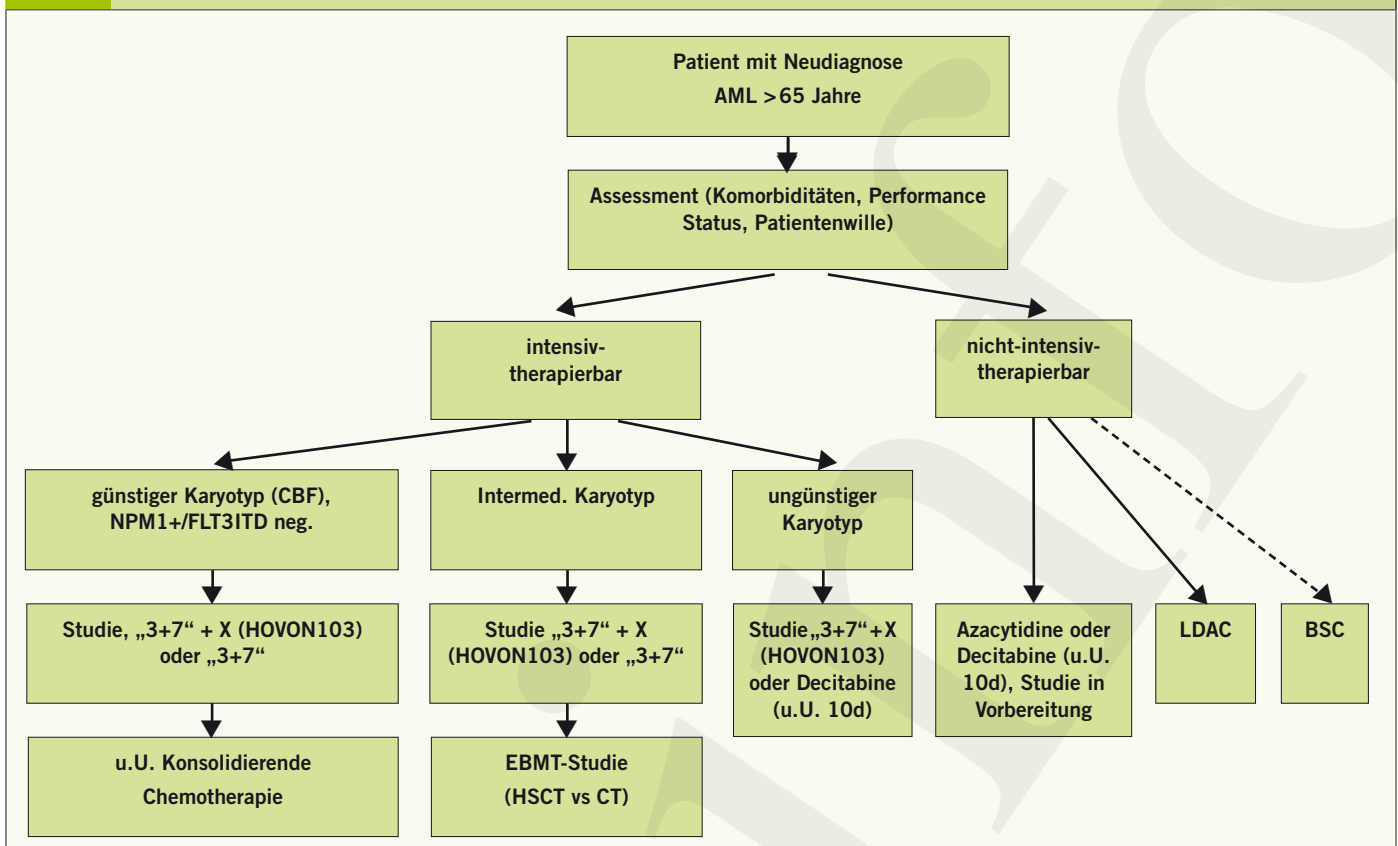
Dr. med. Rouven Müller
Zürich



Prof. Dr. med. Markus G. Manz
Zürich

ABB. 1

Algorithmus für die Behandlung der AML bei über 65-Jährigen (BSC, Best-supportive-care; CBF, Core-binding-factor; CT, Chemotherapie; HCT, hämatopoietische Stammzelltransplantation; LDAC, low dose Ara-C)



onsrisiko) (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.

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 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 (ca. 1 Woche) 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). Weiter gehören zum Assessment des Patienten eine ausführliche persönliche Anamnese bzgl. Vor- und Begleiterkrankungen, kardiovaskuläres Risikoprofil, apparativ mittels Echokardiographie zur Beurteilung der kardialen Funktion vor anthrazyklinhaltiger Chemotherapie, Ganzkörper-CT mit Frage Zweitneoplasien, extramedullärer Befall, Lungenpathologie, Vorhandensein opportunistischer Infektionen, Einschätzung des WHO-Performance Status.

Neben einer Abschätzung der behandlungsassoziierten Mortalität und Morbidität ist die prognostische Klassifizierung der Leukämie bei älteren Patienten von entscheidender Bedeutung. Die im letzten Jahrzehnt erzielten Erfolge in der Miniaturisierung und Automatisierung von Sequenzierungsmethoden erlauben mittlerweile die Sequenzierung gezielter Sequenzen innerhalb weniger Stunden und gesamter Exome oder Genome innerhalb von Tagen und geben vertiefte Einblicke in die mögliche Entstehung alters-assoziiierter Neoplasien. Im vergangenen Jahr konnte anhand von Exom-Sequenzierungsdaten von mehreren Tausend nicht-hämatologischer 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 „prämaligen“ Zustand mit klonaler Hämatopoiese im myeloischen und damit im Stamm-

zellkompartiment gibt (17,18). Dieser ist 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 prognostischer Einteilung immer auch im älteren Kollektiv zu untersuchen.

Personalisierte Medizin

Die exemplarisch dargelegten Fortschritte in der Methodik lassen unter dem Schlagwort einer personalisierten Medizin (oder eventl. besser Präzisionsmedizin) 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.

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 inten-

siver 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.

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.

Adaptierter Zweitabdruck aus info@onkologie 6/2015

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

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. Azacitidine 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