AML-7-Studie zum Wert einer intensiven Remissionsinduktion bei alten Patienten mit akuter myeloischer Leukämie

U.		Jehn ^a
B.		Löwenberg ^b

^aMed. Klinik III, Klinikum Großhadern, München ^bThe Dr. Daniel den Hoed Cancer Center and Rotterdam Radio-Therapeutic Institute, Rotterdam

Schlüsselwörter

Akute nicht-lymphatische Leukämie
Behandlung
Alte Menschen
Überlebenszeit

Zusammenfassung

Die Aggressivität moderner Therapie-Protokolle zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie stellt für alte Menschen wegen der toxischen Nebenwirkungen ein erhebliches Risiko dar. Die meisten Studien mit dieser Fragestellung deuten darauf hin, daß sich mit zunehmendem Lebensalter (> 60 Jahre) die Behandlungserfolge deutlich verschlechtern. Es soll deshalb in einer multizentrischen Studie prospektiv die Überlebenszeit und Lebensqualität zweier verschiedener Behandlungsstrategien untersucht werden: zum einen unmittelbar einsetzende intensive Remissionsinduktion mit Daunomycin und Cytosin Arabinosid, zum anderen eine abwartende Haltung mit ausschließlich supportiven Maßnahmen und erst bei deutlicher Verschlechterung des klinischen und hämatologischen Befundes eine palliative Zytoreduktion unter Verwendung von Hydroxyharnstoff und Ara C. In den ersten 8 Monaten nach Aktivierung der Studie wurden 27 Patienten eingebracht, von denen 13 in den Arm I und 14 in den Arm II randomisiert wurden. Es ist zu früh, Ergebnisse mitzuteilen.

Sonderdruckbestellungen an: Prof. Dr. U. Jehn, Med. Klinik III, Klinikum Großhadern, Marchionistr. 15, D-8000 München 70

Summary and Key Words

The intensity of modern protocols for remission induction of acute nonlymphocytic leukemia presents a major problem in elderly patients because of toxicity. Most studies concerning this question indicate that in higher age groups (> 60 yrs.) remission incidence worsens and the death rate increases. Therefore, the purpose of this multicenter study is to prospectively compare survival and quality of life of two different therapeutic strategies: immediate intensive remission induction using Daunomycin and Cytosine Arabinoside (branch I) versus supportive care, «wait and see» policy, and palliative cytoreduction (branch II) with Hydroxyurea and Ara C when necessary. During the first 8 months after activating this study, 27 patients entered, 13 were randomized to branch I and 14 to branch II. It is too early to report meaningful results.

Acute non-lymphocytic leukemia – Treatment – Elderly patients -Survival

Wissenschaftlicher Hintergrund und Fragestellung

Der Anteil älterer Menschen (> 65 Jahre) mit akuter myeloischer Leukämie ist bei dieser Erkrankung beträchtlich. Sie tritt in dieser Altersgruppe entweder de novo auf oder entwickelt sich häufig aus anderen präleukämischen Krankheitsbildern. Die meisten Therapieprotokolle – auch die zuvor erwähnte AML-6-Studie der E.O.R.T.C. – schließen Patienten > 65 Jahre aus.

Gründe dafür liegen in der Aggressivität der Induktions-Schemata und der damit verbundenen toxischen Nebenwirkungen sowie dem hohen Prozentsatz präleukämischer Syndrome. Die meisten größeren Studien, die sich mit dieser speziellen Fragestellung des Alters befassen, zeigen, daß mit zunehmendem Lebensalter die Remissionsrate sinkt und die Häufigkeit der Früh Todesfälle während der Induktion steigt [1-5]. Nur wenige Institutionen berichten über Remissionsraten bei alten Menschen in der Größenordnung von 70-75% [6, 7]. Wird jedoch eine Remission erreicht, ist offenbar ihre Dauer und die Überlebenszeit genau so lang wie bei jüngeren Patienten [1, 7, 8].

Da bei Patienten > 65 Jahre die Ansprechraten geringer sind, die Leukämien häufiger einen protrahierten Verlauf haben, zudem meist noch andere organische Leiden (z.B. Herzinsuffizienz, Leber- oder Nierenerkrankungen) bestehen, und alte Menschen somit ganz besonders der behandlungsbedingten

1 Teilweise vorgetragen bei der 29. Jahrestagung der Deutschen und Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie vom 7.-10.10.1984 in Ulm.

Toxizität ausgesetzt sind, muß die erfolgreiche Behandlung einer intensiven Induktion bei einigen Patienten gegen das Risiko einer therapiebedingten Lebensverkürzung bei einer nicht unerheblichen Anzahl abgewogen werden. Um diese Frage zu beantworten, soll in einer prospektiven, randomisierten Studie untersucht werden, ob die mittlere Überlebenszeit nach einer unmittelbar einsetzenden Induktionsbehandlung länger ist als bei einer zunächst abwartenden Haltung, bei welcher die Therapie vor allem aus supportiven Maßnahmen besteht und erst bei Auftreten ernster Komplikationen, wie hohe Leukozytenzahl, starke Blutungen, drohendes Organversagen, eine palliative Zytoreduktion erfolgt.

Beteiligte Kliniken, Studienplan, Einschlusskriterien

Die beteiligten Kliniken sind dieselben wie für die AML-6-Studie, jedoch haben bisher erst 12 Institutionen Patienten eingebracht. Auch hier sind deutsche Zentren eingeladen, sich an dieser noch offenen Studie zu beteiligen. Der Therapieplan ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt: Aufgrund der Ergebnisse einer vergleichenden Studie der CALGB [1] wird in Arm A die Daunomycin-Dosis auf 30 mg/m² pro Gabe an 3 aufeinanderfolgenden Tagen festgesetzt, jedoch Cytosin-Arabinosid – wie in der AML-6-Studie – parallel an 7 Tagen sowohl als Dauerinfusion (100 mg/m²-24 h) als auch als Bolus mit 50 mg/m² alle 12h verabreicht. Kommt es zu einer signifikanten Blastenreduktion, ohne daß eine Vollremission eingetreten ist, wird ein zweiter Induktionszyklus (im Abstand von

Jehn, Löwenberg: E.O.R.T.C. – AML-7-Studie

AML-Studie > 65J

(VKI

1. A: – Induktion-p (Induktion (-I-Konsolidierung) keine Erhaltung

wenn kein wenn keine VR Ansprechen

i

(VR)

- keine unmittelbare Induktion – wenn nötig Zytoreduktion, – Erhaltung

(2-4X)

Induktion:

DNR

VCR

AraC

Konsolidierung:

DNR

VCR

AraC

Zytoreduktion:

HU

AraC

Erhaltung:

HU

AraC

-stop wenn kein Ansprechen

30mg/m² i.v. Tag 1, 2, 3

1 mg/m² i.v. Tag 2 100 mg/m² Dauerinfusion Tag 1-7 50 mg/m² i.v. push q 12 h

30 mg/m² i.v. Tag 1 1 mg/m² i.v. Tag 2 100 mg/m² Dauerinfusion Tag 1-7 50 mg/m² i.v. push q 12 h

3 g i.v. Tag 1,4 100 mg/m² s.c. q 12 h Tag 2, 3, 5, 6

3 g i.v. Tag 1 100 mg/m² s.c. q 12 h Tag 2, 3

setzt, daß sie 30% Blasten im Knochenmark haben. Eingeschlossen sind alle zytologischen Gruppen entsprechend der FAB-Klassifikation, ebenso alle sekundären Leukämien. Patienten mit einer CML-Blastenkrise, mit schwerer Herzinsuffizienz, Leber- oder Nierenschäden (Bili 3x der Norm, Kreatinin 2x der Norm) sowie anderen Tumoren können nicht in die Studie aufgenommen werden.

Bisheriger Stand der Studie

In den ersten 8 Monaten nach Aktivierung der Studie wurden insgesamt 27 Patienten gemeldet, von denen 13 in den Arm A mit intensiver Induktionstherapie und 14 in den Arm B mit abwartender Haltung und palliativer Zytoreduktion randomisiert wurden. In der Altersgruppe von 66-74 Jahre sind 19 Patienten, 8 sind zwischen 75 und 84 Jahre. Bei 11/27 oder 40% liegen dem E.O.R.T.C.-Daten-Zentrum entweder keine Informationen vor oder ist die Therapiebeurteilung zu früh. Die bisher mitgeteilten Vollremissionen wie Therapieversager sind in beiden Armen etwa gleich. Die Überlebenszeit, das eigentliche Ziel der Studie, kann selbstverständlich noch nicht beurteilt werden.

Abb.1. Schematische Darstellung des Therapieplans. Ziele der Studie: Überlebenszeit und Lebensqualität.

4 Wochen) angeschlossen. Nach eingetretener Vollremission folgt ein Konsolidierungszyklus mit Daunomycin an nur einem Tag. Es wird keine Erhaltungstherapie durchgeführt, da ihr Wert zweifelhaft ist. Bei Auftreten eines Rezidivs wird die gleiche Induktionstherapie wiederholt. Bei Patienten, welche in den Arm B randomisiert wurden, erfolgt keine unmittelbare Chemotherapie, sondern zunächst ausschließlich supportive Maßnahmen gegen Infektionen,

Blutungen und Anämie. Erst wenn es klinisch aufgrund der Leukose zu einer deutlichen Verschlechterung des Zustandes kommt, die Leukozyten über $50 \times 10^9/l$ ansteigen, die Thrombozyten unter $15-10^9/l$ fallen und klinisch Blutungen auftreten, die länger als eine Woche eine Thrombozyten-Substitution erforderlich machen, oder wenn Organschmerzen oder -versagen aufgrund leukämischer Infiltrationen eintreten, erfolgt eine palliative Zytoreduktion. Diese besteht aus 3g Hydroxy-harnstoff an den Tagen 1 und 4 sowie Ara C 100 mg/m^2 alle 12h subkutan an den Tagen 2, 3, 5 und 6. Hydroxyharnstoff wurde deshalb gewählt, weil es die Blasten reduziert, ohne eine nachhaltige Knochenmarkaplasie hervorzurufen. Hydroxyharnstoff inhibiert nachhaltig die Ribonucleotid-Reduktase und somit den intrazellulären Spiegel der dCTP. Dadurch wird umgekehrt die Bildung von Ara-CTP, dem aktiven Metabolit des Ara-C, erhöht [9]. In einer vorausgegangenen Pilotstudie mit diesem Protokoll wurden bei 13 Patienten (> 65 Jahre) 3 Voll- und 3 Teilremissionen beobachtet. Mit diesen beiden verschiedenen Behandlungsstrategien sollen die Überlebenszeit und die Lebensqualität verglichen werden. Als Einschlusskriterien gelten alle neu diagnostizierten, nicht zytostatisch vorbehandelten Patienten über 65 Jahre, vorausge-

Literatur

Yates, J. for the CALGB-Study Group: Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelocytic leukemia: A CALGB Study. Blood 60: 454-462 (1982).

Rai, K.R. for the CALGB-Study Group: Treatment of acute myelocytic leukemia: A CALGB Study. Blood 58: 1203-1212 (1981).

Keating, M.J.; McCredie, K.B.; Benjamin, R.S.; Bodey, G.P.; Zander, A.; Smith, T.L.; Freireich, E.J.: Treatment of patients over 50 years of age with acute myelogenous leukemia with a combination of Rubidazole and cytosine arabinoside, vincristine and prednisone (ROAP). Blood 58: 584-591 (1981).

Büchner, Th. for the AML Cooperative Group: Multicentre Study on intensified remission induction therapy of acute myeloid leukemia. Leuk. Res. 6: 827-831 (1982).

Kahn, S.B.; Begg, C.; Mazza, J.; Glick, J.: Full dose daunorubicin, cytosine arabinosid and thioguanine (F-DAT) vs. attenuated DAT (At-DAT) in the treatment of acute non-lymphocytic leukemia in the elderly: results of a randomized ECOG trial. Abstr. C-694 ASCO (1983).

Reiffers, J.; Raynal, F.; Broustet, A.: Acute myeloblastic leukemia in elderly patients. Treatment and prognostic factors. Cancer 45: 2816-2820 (1980).

Foon, K.A.; Zighelboim, J.; Yale, C.; Gale, R.P.: Intensive chemotherapy in the treatment of choice for elderly patients with acute myelogenous leukemia. Blood 58: 467-470 (1981).

Gale, R.P.; Foon, K.A.; Cline, M.J.; Zighelboim, J. and The UCLA Acute Leukemia Study Group. Ann. intern. Med. 94: 753-757 (1981).

Streifel, J.A.; Howell, S.B.: Synergistic interaction between 1-β-D-arabino furano-sylcytosine, thymidine, and hydroxyurea against human B cells and leukemia blasts in vitro. Proc. natn.

Acad. Sci. USA 78: 5132-5136 (1981).