

## Die Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group (AML-CG)

Thomas Büchner<sup>1</sup>, Maria Cristina Sauerland<sup>2</sup>, Achim Heinecke<sup>2</sup>, Jan Braess<sup>3</sup> und Wolfgang Hiddemann<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinikum der Westfälischen Wilhelms Universität, Klinik A, Hämatologie und Onkologie; Münster,

<sup>2</sup>Klinikum der Westfälischen Wilhelms Universität, Institut für Med. Informatik und Biomathematik, Münster,

<sup>3</sup>Klinikum Großhadern, Med. Klinik III, München

Die Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group (AML-CG) ist mit ihrer Studie AMLCG 99 Bestandteil des KNL (Grant No. 01GI9976). Vorherige Studien hatten das Induktionsregime TAD (Standarddosis Thio Guanin/AraC/Daunorubicin) etabliert (1) und durch sein spezielles Timing zellkinetische Effekte (2) genutzt. Nach Wiederholung von TAD als Konsolidierung ergab eine Randomisation einen signifikanten Vorteil in der Remissionsdauer für eine monatliche Erhaltungstherapie gegenüber Wegfall der Erhaltungstherapie (3). Eine weitere Verbesserung der Remissionsdauer zeigte sich nach Einführung der Doppel-Induktionsstrategie. Die Kombination von Hochdosis-AraC und Mitoxantrone (HAM) erwies sich als hochwirksam bei refraktärer AML (4). HAM als ein Kurs der Doppelinduktion (mit AraC 3g/m<sup>2</sup> x 6) verbesserte das Gesamtüberleben von Patienten mit ungünstiger Prognose (hohe LDH oder ungünstiger Karyotyp oder verzögerte Response) signifikant (5). Die Intensivierung der Doppelinduktion TAD-HAM durch HAM-HAM mit Altersadaption (AraC in HAM 3g/m<sup>2</sup> x 6 Alter < 60J bzw. 1g/m<sup>2</sup> x 6 Alter > 60J) erbrachte weder bei jüngeren noch bei älteren Patienten eine weitere Verbesserung (Abbildung 1) (6).

Eine sequentielle Variante von HAM (mit AraC 1g/m<sup>2</sup> x 8 Alter < 60J bzw. 0,5g/m<sup>2</sup> x 8 Alter > 60J) als intensiviert Konsolidierung wurde randomisiert mit monatlicher Erhaltungstherapie nach intention-to-treat verglichen. Dabei bestätigte sich eine Überlegenheit der Erhaltungstherapie im rezidiv-freien Überleben (7). Der randomisierte Vergleich der Erhaltungstherapie mit autologer Stammzell-Transplantation (SCT) ergab eine Gleichwertigkeit der beiden Modalitäten. Die allogene SCT bei Patienten mit histokompatiblen Spendern in der Familie zeigte keinen Einfluss auf die Ergebnisse von Erhaltungstherapie bzw. autologer SCT (6).

G-CSF Priming als Versuch, die Wirksamkeit der Chemotherapie zu steigern, führte nicht zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens oder des krankheitsfreien Überlebens (8).

Indem die meisten Patienten mit AML insgesamt – inzwischen sogar in der Studie AML-CG 99 – über 60 Jahre alt sind, stellt sich die ungünstige Krankheitsbiologie der Alters-AML (Abb. 1) als ein Hauptthema (9). Hierzu konnten wir nachweisen, dass das Alter als starker eigener Risikofaktor in allen Risikogruppen nach Zytogenetik, Mutationsstatus, Sekundär-AML, Leukozytenzahl und LDH wirksam wird (10).

Als aktuelles Fazit der AML-CG-Studien zeigt sich eine klare Grenze der Wirksamkeit des bisherigen antileukämischen Potentials. Diese Grenze zu überwinden bedarf es neuer Strategien und besserer Zusammenarbeit. Im KNL bietet deshalb die AML Intergroup eine wichtige Perspektive. Dieses Modell erlaubt es, unterschiedliche Studienstrategien (randomisiert versus risikoorientiert) mittels eines gemeinsamen Standardarms zu validieren und vergleichbar zu machen (Abbildung 2). Nach Aufnahme von etwa 3000 Patienten befindet sich die AML Intergroup Studie in der Auswertung.

### AML-CG 2004 – S-HAM Pilotstudie

Die AML-CG 1999 Studie hatte gezeigt, dass in der Induktionstherapie eine weitere Dosisescalation von Cytarabin keinen Vorteil für die Ansprechraten sowie das Gesamtüberleben hatte. Die in Induktion verwendeten Dosierungen von Cytarabin sowie der Anthrazykline sind über die Entwicklung der Studiengenerationen in Tabelle 1 aufgeführt.

In der AML-CG 2004 wurde daher der Fokus nicht mehr auf die absolute Dosis sondern – in der Induktionsphase – auf die Dosisdichte, sowie – in der Postremissionstherapie – auf eine risikoadaptierte allogene Transplantationstrategie gerichtet. In der Induktionsphase scheint die antileukämische Therapie zeitkritisch in dem Sinne zu sein, als dass ähnlich intensive Therapieblöcke einen höheren antileukämischen Effekt erzielen je kürzer der zeitliche Abstand zwischen ihnen ist. Diese Hypothese wird durch randomisierte Prüfungen bei der pädiatrischen AML (COG 2891 Studie – Überlebensvorteil für die dosisdichte Therapie) als auch bei erwachsenen Patienten gestützt (ALFA 9000 Studie – Erniedrigte Rezidivrate durch die dosisdichte Therapie). Im Fall der AML-CG 2004 Studie sollte die Machbarkeit einer dosisdichten Therapie auf der Basis von hochdosiertem AraC geprüft werden. In dieser nicht randomisierten Studie lag bei 172 auswertbaren Patienten die Frühmortalität bei nur 10% und die Gesamtansprechraten bei 83% (CR 61%, CRi 22%). Die Grad 3-4 Toxizitäten waren im Vergleich

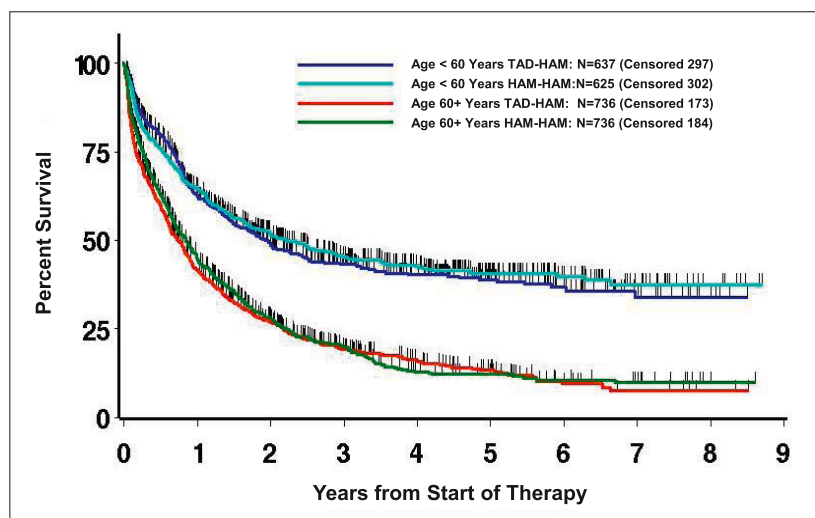


Abbildung 1: Gesamtüberleben bei jüngeren (oben) und älteren (unten) Patienten jeweils für die beiden unterschiedlich intensiven Induktions-Regime TAD-HAM und HAM-HAM.

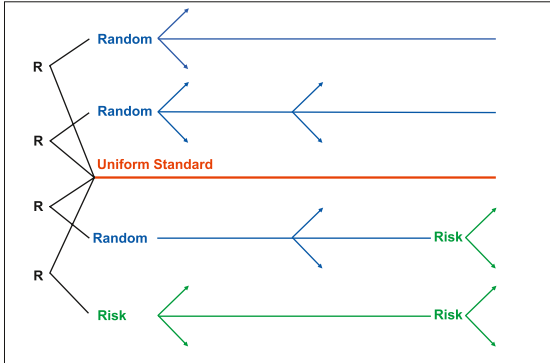


Abbildung 2: AML Intergroup als Netzwerk von 4 multi-zentrischen AML-Studien, deren Therapieentscheidungen entweder randomisiert (Random) oder nach Risikofaktoren der Patienten (Risk) getroffen werden. Bereits anfangs werden 10% der Patienten jeder Studie randomisiert (R) einer bewährten US Standardtherapie zugeteilt, an der die jeweiligen Therapien gemessen und wodurch die 4 AML-Studien vergleichbar werden.

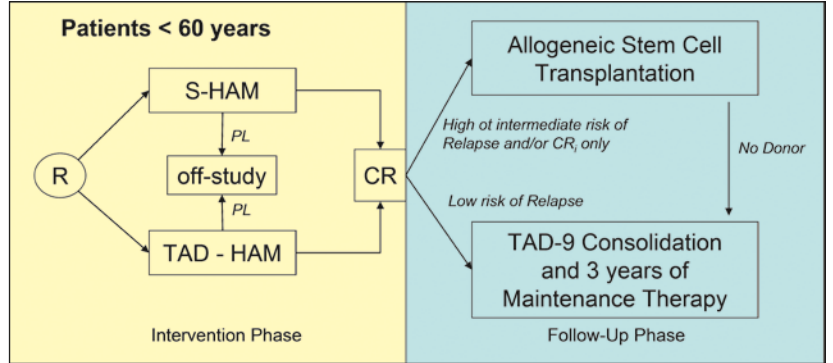


Abbildung 3: Therapieschema des randomisierten Vergleichs von S-HAM mit der konventionellen Doppelinduktion für Patienten < 60 Jahre.

zur Doppelinduktion nicht erhöht, die Neutropeniedauer war erheblich kürzer nach dosisdichter Therapie mit S-HAM als nach konventioneller Doppelinduktion (31 versus 46 Tage). Das Überleben bei 2 Jahren lag bei den Patienten jünger als 60 bei 67%, bei den Patienten 60+ Jahre bei 45%.

### AML-CG 2008 – S-HAM Phase III

Aufgrund der demonstrierten Machbarkeit der dosisdichten Therapie in der AML-CG 2004 Studie sowie der vielversprechenden klinischen Ergebnisse ist das Ziel der jetzt beginnenden AML-CG 2008 konsequenterweise der randomisierte Vergleich des dosisdichten S-HAM Regimes mit der konventionellen Doppelinduktion (siehe Abbildung 3).

Im Gesamttherapiekonzept der AML-CG ist neben der Induktionstherapie die Optimierung der Postremissions-therapie (PRT) von entscheidender Bedeutung. Die biologische Heterogenität der AML – erkennbar durch prätherapeutisch ermittelbare genetische Veränderungen – beinhaltet, dass bestimmte Subgruppen der AML mittels Chemotherapie-basierter PRT alleine geheilt werden können, während das andere Extrem diejenige (Hochrisiko-)Gruppe darstellt, welche eine kurative Chance nur mittels der allogenen Transplantation erhält. Am schwierigsten ist die Entscheidungsfindung zwischen konventioneller PRT und allo-SZT in der PRT bei der Gruppe mit

intermediärem Risiko. Aktuell liegt die Wertigkeit der immer weiter fortschreitenden biologischen Charakterisierung der AML für die AML-CG in der damit möglichen Risikostratifizierung in der (Postremissions-) Therapie.

In der Hochrisikogruppe mit belegter Indikation zur allo-SZT wird zur Optimierung des antileukämischen Effektes das FLAMSA Protokoll prospektiv nicht randomisiert geprüft. In der Gruppe mit intermediärem Risiko wird aktuell noch eine dosisreduzierte Konditionierung im Vergleich zur vollen Konditionierung geprüft. In naher Zukunft wird in einer gemeinsamen Studie mehrerer deutscher Studiengruppen bei dieser Patientengruppe die entscheidende Frage randomisiert geprüft werden,

ob Patienten bei verfügbarem Spender sofort in erster CR oder erst bei Progress der Erkrankung allogent transplantiert werden sollen.

Mittels der Optimierung der Induktionstherapie sowie der risikoadaptierten Transplantationsstrategie strebt die AML-CG eine Verbesserung der Langzeitergebnisse bei kurativ behandelbaren Patienten an. Bei sehr alten oder komorbiden Patienten versuchen aktuelle Strategien, die Therapie mittels des durch geriatrische Scores erhobenen Allgemeinzustandes sowie der ebenfalls durch Scoring Systeme erhebbaren Komorbiditäten zu adjustieren und zu individualisieren.

### Referenzen:

- (1) *Leuk Res* 1982;6:827-31; (2) *Blut* 1974;28:299-300; (3) *J Clin Oncol* 1985;3:1583-9; (4) *Blood* 1987;69:744-9; (5) *Blood* 1999;93:4116-24; (6) *J Clin Oncol* 2006;24:2480-9; (7) *J Clin Oncol* 2003;21:4496-504; (8) *N Engl J Med* 2004;350:2215-6; (9) *J Clin Oncol* 1999;17:3569-76; (10) *J Clin Oncol* 2009;27:61-9 (eine ausführliche Version der Literaturangaben findet sich auf der Webseite)

AML-CG	Induktion	AraC in g/m <sup>2</sup>	Anthracyclin in mg/m <sup>2</sup> (DNR Äquivalent)
1978	TAD(-TAD)	1,2 (-2,4)	180 (-360)
1982	TAD(-TAD)	1,2 (-2,4)	180 (-360)
1985	TAD-HAM vs. TAD-TAD	37,2 vs. 2,4	330 vs. 360
1992	TAD-HAM	37,2	330
1999	TAD-HAM vs. TD-HAM	72,0 vs. 37,2	300 vs. 330
2004	S-HAM	48	200