Reduzierte Konditionierungsintensität als Option bei akuter myeloischer Leukämie (AML)

Die Transplantation hämatopoetischer Zellen (HCT) ist bei älteren AML-Patienten immer ein Risiko. Mildere Konditionierungsregimes könnten sie verträglicher machen. Ob sie auch das Outcome verbessern, untersuchte eine deutsche Studiengruppe prospektiv.

Ursprünglich galt ein Alter von 45–50 Jahren als Limit für eine allogene HCT: die transplantationsbedingte Mortalität kann immerhin 20–30 % betragen. Die Inzidenz der AML ist jedoch bei über 60-Jährigen am höchsten. Martin Bornhäuser, und Kollegen haben nun bei AML-Patienten mit intermediärem oder hohem Risiko in erster kompletter Remission geprüft, ob ein konditionierendes Fludarabin-basiertes Regime mit reduzierter Intensität (RIC) die Ergebnisse der HCT bei älteren Patienten beeinflusst.

Die Patienten wurden zwischen November 2004 und Dezember 2009 randomisiert. Jeder zweite erhielt eine RIC mit einer Ganzkörperbestrahlung (TBI)

von 4 x 2 Gy sowie 150 mg/m² Fludarabin, die übrigen eine Standardkonditionierung mit einer TBI von 6 x 2 Gy sowie 120 mg/kg Cyclophosphamid. Alle erhielten außerdem Cyclosporin und Methotrexat als Prophylaxe gegen eine Graft-versus-Host-Disease (GvHD). Primärer Endpunkt war die Mortalität in der Intention-to-treat-Population.

Die Studie wurde wegen langsamer Rekrutierung beendet, nachdem 99 Patienten die RIC und 96 die Standardkonditionierung erhalten hatten. Die Inzidenz der nicht durch Rezidive bedingten Mortalität und anderer wichtiger Parameter unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Armen. Orale Mu-

kositis vom Grad 3–4 war weniger häufig unter den Patienten, die mit RIC behandelt wurden (50 gegenüber 73 in der Standardgruppe). Die GvHD trat in beiden Gruppen gleich häufig auch.

Fazit: Die toxischen Effekte konnten durch die RIC im Vergleich zur Standardkonditionierung gemindert werden. Gleichwohl wurde die nicht durch Rezidive bedingte Mortalität ebenso wenig beeinflusst wie das Überleben. Ärzte und Patienten sollten wissen, dass das Regime bei unter 60-jährigen Patienten mit AML in erster Remission eingesetzt werden könnte.

Christina Berndt

Bornhäuser M et al. Reduced-intensity conditioning versus standard conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: A prospective, open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(10):1035-44.

EVII – ein starker prognostischer Marker bei AML

Manche akuten myeloischen Leukämien (AML) mit MLL-Rearrangements gelten bereits als eigene Entitäten. Auch eine deregulierte Expression des EVII-Gens scheint wichtig für die Prognose und die Therapieentscheidung zu sein.

Bei etwa 5 % aller Patienten mit AML liegt eine Translokation des Mixed Lineage Leukemia (MLL)-Gens (11q23) vor. Diese Translokation führt dazu, dass die MLL-Region mit zahlreichen Partnergenen fusioniert. Zunehmend werden die so entstehenden Leukämien als eigene Symptomkomplexe erkannt; die häufigste AML mit MLL-Rearrangement, die AML t(9;11)(p22,q23)/MLL-MLLT3, wird inzwischen von der WHO als Entität anerkannt. Kürzlich wurde zudem entdeckt, dass eine deregulierte Expression des Gens EVII (Ecotropic Viral Integration 1) bei AML mit MLL-Rearrangement häufig ist. Die funktionelle Rolle von EVII ist unklar, aber seine Überexpression (EVII+, bei 40–50 % solcher AML) scheint sehr negativ auf das Überleben der Patienten zu wirken.

Deshalb hat die Deutsch-Österreichische AML-Studiengruppe zusammen mit HOVON und SAKK den Einfluss von EVII+ untersucht. Unter den Teilnehmern ihrer prospektiven Studien identifizierten sie 286 Personen mit einer AML mit t(11q23). Eine EVII-Überexpression wurde bei 45,8 % davon gefunden; sie war unter allen Patienten der einzige unabhängige negative prognostische Faktor und stand für ein schlechtes Gesamtüberleben (Hazard Ratio [HR] 2,06), rezidivfreies (HR 2,28) und krankheitsfreies Überleben (HR 1,79). Auch unter den AML mit t(9;11) war EVII+ der einzige unabhängige negative prognostische Faktor für das Überleben.

Patienten mit EVII+ hatten ein signifikant besseres Outcome, wenn sie bei der ersten vollständigen Remission eine

allogene Stammzelltransplantation (allo-SCT) anstelle einer anderen Konsolidierung bekamen (5-Jahres-Gesamtüberlebensrate 54,7 gegenüber 0 %).

Bei einer AML mit EVII- waren die Leukozytenzahlen niedriger, auch war eine Morphologie FAB M5 und eine Trisomie 8 (39,6 %) häufiger.

Fazit: Eine Überexpression von EVII definiert kritische Hochrisiko-Subtypen der AML mit bestimmten klinischen und zytogenetischen Eigenschaften. So ist EVII+ ein stark negativer prognostischer Faktor für Patienten mit einer AML mit t(11q23) bzw. t(9;11)(p22;q23). Patienten mit einer solchen MLL-rearrangierten AML scheinen in der ersten Komplettremission von einer allo-SCT zu profitieren.

Christina Berndt

Gröschel S et al. Deregulated expression of EVII defines a poor prognostic subset of MLL-rearranged acute myeloid leukemias: A study of the German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group and the Dutch-Belgian-Swiss HOVON/SAKK Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 2012 Nov 19. [Epub ahead of print].