

# Diagnostiek en behandeling van acute myeloïde leukemie bij oudere patiënten

## Diagnosis and treatment of acute myeloid leukemia in elderly patients

prof. dr. G. Huls<sup>1</sup> en prof. dr. E. Vellenga<sup>1</sup>

### Samenvatting

Acute myeloïde leukemie (AML) is een heterogene ziekte die wordt gekenmerkt door (oligo)klonale maligne hematopoëse met een blok in differentiatie en daardoor een excessieve toename van leukemische blasten. AML is voornamelijk een ziekte van oudere mensen, meer dan 75% van de AML-patiënten is ouder dan 60 jaar. De optimale behandeling van oudere AML-patiënten in de dagelijkse klinische praktijk is ingewikkeld, en is afhankelijk van patiëntfactoren (leeftijd, 'performance', comorbiditeit), ziektefactoren (cytogenetica, moleculaire afwijkingen, aantal leukocyten) en de wens van de patiënt. Verschillende behandelingen (intensieve chemotherapie, lage dosis cytarabine, gemtuzumab ozogamicine en hypomethylerende middelen (azacitidine, decitabine) zijn superieur gebleken aan ondersteunende zorg. Hoewel slechts weinig oudere patiënten een allogene hematopoëtische celtransplantatie ondergaan, is het belangrijk, met name vanwege (recente) hoopgevende resultaten van deze behandeling bij oudere AML-patiënten, deze behandeling te overwegen bij patiënten bij wie de ziekte onder controle is. Omdat de uitkomst van behandeling van oudere AML-patiënten somber is, en de laatste decennia nauwelijks is verbeterd, is het belangrijk oudere patiënten zo veel mogelijk in studieverband te behandelen.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2016;13:261-9)

### Summary

Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous disease that is characterized by (oligo) clonal malignant hematopoiesis with a block in differentiation and an excess of leukemic blasts. AML is predominantly a disease of older people, more than 75% of AML patients are over 60 years old. The optimal treatment for older AML patients in daily clinical practice remains challenging and is dependent on patient characteristics (age, performance, comorbidity), disease characteristics (cytogenetic and molecular abnormalities, WBC count), and the wishes of the patient. Various treatments (intensive chemotherapy, low-dose cytarabine, gemtuzumab ozogamicin, and hypomethylating agents (azacitidine, decitabine) have been shown to be superior to only supportive care. Although only a few older patients receive an allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT), it is important, especially because of (recent) promising results of this treatment in elderly AML patients, to consider allogeneic HCT for those patients. Since the outcome of treatment of older AML patients is still poor, and has barely improved in recent decades, it is important to treat older AML patients in clinical trials.

### Inleiding

Acute myeloïde leukemie (AML) is een heterogene ziekte die wordt gekenmerkt door (oligo)klonale maligne hematopoëse met een blok in differentiatie en daardoor een excessieve toename van leukemische blasten. AML is voornamelijk een ziekte van oudere mensen, met een

mediane leeftijd van 67 jaar. In de Zweedse en Nederlandse kankerregistratie waren 75% van de AML-patiënten ouder dan 60 jaar.<sup>1,2</sup> In het perspectief van de demografische ontwikkelingen van de huidige decade, met een exponentiële groei van mensen ouder dan 65 jaar, is de diagnostiek en behandeling van oudere AML-

<sup>1</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Groningen. Correspondentie graag richten aan dhr. prof. dr. G. Huls, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, kamer Z3.33, Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen, tel.: 050 361 23 54, e-mailadres: g.huls@umcg.nl  
Belangenconflict: G. Huls participeert in adviesraden van Celgene en Janssen. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** AML, behandeling, oudere

**Keywords:** AML, older, treatment

**Tabel 1.** Cytogenetische risicogroepen en effect van behandeling met intensieve chemotherapie.

Risicogroep	CR	Inductie mortaliteit	Eénjaarsoverleving
Gunstig	60%	10%	>50%
Intermediair	50%	30%	30%
Ongunstig	<20%	>50%	<10%

Gunstig: t(15;17), t(8;21) of inv(16); ongunstig: complex karyotype (≥5 afwijkingen) zonder gunstig karyotype; intermediair: restgroep. Gebaseerd op Grimwade D, et al. Blood 2001;98:1312-20.

patiënten een relevant klinisch probleem. Hoewel de levensverwachting van jongere patiënten de laatste decennia elke decade is toegenomen, is dit niet het geval bij oudere (>60 jaar) AML-patiënten.<sup>3</sup> Opvallend hierbij is het feit dat de verbeterde overleving bij jongere patiënten is bereikt met dezelfde chemotherapie-‘backbone’ (sinds begin jaren 70 van de vorige eeuw) bestaande uit een anthracycline gecombineerd met cytarabine. Dit suggereert dat verbeterde (allogene) hematopoëtische celtransplantatietechnieken en verbeterde ondersteunende zorg (onder andere door antivirale middelen (ganciclovir), betere diagnostiek en behandeling van schimmelinfecties, en meer ervaring bij artsen en verpleegkundigen), invloed hebben gehad op de verbeterde uitkomstmaten bij jongere patiënten, en dat oudere patiënten daar onvoldoende van hebben geprofiteerd.

## Diagnostiek

Bij oudere patiënten met verdenking op AML is het van belang de diagnostiek systematisch te verrichten volgens de European Leukemia Net (ELN)-adviezen, naast een algemeen internistisch onderzoek (inclusief voorgeschiedenis, ‘performance status’, analyse comorbiditeit (longfunctie en echo cor op indicatie)), biochemie (inclusief stolling) en eventueel het opstarten van een allogene donor-‘search’.<sup>4</sup> Het hematologische deel van het onderzoek bevat bloedonderzoek om de perifere bloedwaarden te bepalen, inclusief leukocytendifferentiatie, en een beenmergaspiraats. Wat betreft het beenmergaspiraats zijn de volgende onderzoeken van belang: 1) cytomorfolgie (eventueel een beenmergbiopsie, zeker in geval van ‘dry tap’), 2) flowcytometrie (met name voor lijnbepaling (ALL vs. AML); niet om het % blasten te bepalen), 3) cytogenetica en 4) moleculaire merkers (NPM1, FLT3-ITD, CEBP- $\alpha$ ). De diagnose AML dient

te worden gesteld en geclassificeerd volgens WHO-criteria.<sup>5,6</sup> In het algemeen heeft AML bij oudere patiënten een aantal biologische kenmerken die verschillen van AML bij jongere patiënten. Oudere patiënten hebben een hogere incidentie van secundaire AML, inclusief een voorgeschiedenis van myelodysplastisch syndroom (MDS) (in de literatuur variërend tussen 24 en 56%).<sup>7</sup> Over het algemeen is AML bij oudere patiënten minder proliferatief en is het aantal leukocyten bij diagnose lager dan bij jongere patiënten.<sup>8</sup> Ook het percentage beenmergblasten is over het algemeen lager dan bij jonge patiënten. Oudere patiënten hebben een hoger percentage patiënten met ongunstige cytogenetische afwijkingen.<sup>9</sup> Ook is gebleken dat genexpressieprofielen van oudere en jongere patiënten verschillen.<sup>10</sup> Expressie van P-glycoproteïne, een maat voor geneesmiddelresistentie, is hoger bij oudere patiënten dan bij jongere patiënten.<sup>11</sup> Deze biologische verschillen dragen waarschijnlijk in belangrijke mate bij aan de teleurstellende uitkomsten zoals die zijn en worden behaald bij oudere patiënten.

## Prognostische subgroepen

De zogenoemde ‘core binding factor’ AML (CBF-AML) (AML met t(8;21); t(16;16); inv (16)) en AML met NPM1-mutatie zonder FLT3-ITD worden beschouwd als gunstig-risico-AML.<sup>12,13</sup> Ook bij oudere patiënten hebben CBF-AML en AML met het genotype NPM1-mutant zonder FLT3-ITD een betere overleving dan de andere typen AML. Als men echter deze groep van gunstig-risico-AML beschouwt, dan doen ook binnen deze subgroepen oudere patiënten het aanzienlijk slechter dan jongere patiënten.<sup>14,15</sup> Daarom is het opportuun de vraag te stellen of er wel gunstig-risico-AML bestaat bij oudere patiënten. Over het algemeen genomen hebben patiënten met gunstig-risico-AML op oudere leeftijd een

**Tabel 2.** Hematopoëtische celtransplantatiecomorbiditeitsindex volgens Sorror (Sorror et al. Blood 2005;106:2912-9).

Comorbiditeit	Definitie	Score
Ritmestoornis	Atriumfibrilleren of 'flutter'; 'sick sinus syndrome'; ventriculaire ritmestoornissen	1
Cardiaal	Coronaire hartziekte (stenose waarvoor medicatie, stent of CABG), hartinfarct, ejectiefractie ≤50%	1
Inflammatoire darmziekte	Ziekte van Crohn of colitis ulcerosa	1
Diabetes	Diabetes mellitus waarvoor behandeling met insuline of medicatie (meer dan alleen dieet)	1
Cerebrovasculaire ziekte	TIA, CVA	1
Psychiatrische ziekte	Depressie/angst waarvoor consult psychiatrie of medicatie	1
Leverproefstoornissen, mild	Chronische hepatitis, bilirubine >1,5 x ULN of ASAT/ALAT >2,5 x ULN	1
Obesitas	BMI >35	1
Infectie	Gedocumenteerde infectie of febris eci waarvoor antimicrobiële behandeling	1
Reumatologische ziekte	SLE, RA, polymyositis, mixed CTD, polymyalgia rheumatica	2
Peptisch ulcus	Waarvoor behandeling	2
Nierfunctiestoornissen, matig/ernstig	Serumcreatinine >176 μmol/l, hemodialyse, status na niertransplantatie	2
Long, matig	DLco en/of FEV <sub>1</sub> >65%-80% of dyspneu bij geringe inspanning	2
Eerdere maligniteit	Eerdere maligniteit waarvoor behandeling, behalve niet-melanoom huidkanker	3
Hartkleproblemen	Behalve mitralisklepprolaps	3
Long, ernstig	DLco en/of FEV <sub>1</sub> ≤65% of dyspneu in rust of zuurstofafhankelijkheid	3
Leverproefstoornissen, matig/ernstig	Levercirrose, bilirubine >1,5 x ULN of ASAT/ALAT >2,5 x ULN	3

CR-percentage van rond 60%, een 'treatment-related mortality' (TRM) van rond 10% en een eenjaarsoverleving van groter dan 50% na intensieve chemotherapie.<sup>16</sup> Bij AML-patiënten met gemiddeld risico liggen deze getallen rond 50% CR, 30% TRM en 30% eenjaarsoverleving, en bij de ongunstig-risicogroep is het CR-percentage kleiner dan 20%, de TRM groter dan 50% en de eenjaarsoverleving kleiner dan 10% (zie Tabel 1).

### Behandeling

Bij de behandeling van oudere patiënten met AML dient een aantal risicoafwegingen te worden gemaakt: wat is er te winnen (genezing, langer leven, kwaliteit van leven), tegenover wat er is te verliezen (langdurige opname, overlijden aan de behandeling, mucositis/haarverlies, kwaliteit van leven). De afweging van de balans tussen potentiële winst en potentieel verlies, in

het perspectief van ziektekenmerken, patiëntkenmerken en verschillende behandelingsstrategieën, dienen uitvoerig met de patiënt te worden besproken. Belangrijke factoren die een rol spelen in de keuze voor de beste behandelstrategie zijn de functionele status/fitheid van de patiënt, de unieke biologische eigenschappen van de leukemie en de risico's en potentiële winst van de verschillende behandelmogelijkheden. In het bijzonder ook de wens van de patiënt en zijn/haar sociale achtergrond spelen daarbij een belangrijke rol. Natuurlijk speelt ook de expertise van de behandelaar met de beschikbare therapieën hierbij een rol. Het spreekt voor zich dat communicatie erg belangrijk is in dit proces van het bespreken van afwegingen. Het is hierbij goed zich te realiseren dat er verschillende studies zijn die laten zien dat de perceptie van het gesprek door de patiënt en door de arts totaal verschillend kunnen zijn. Een interessante studie door Sekeres et al. liet zien dat patiënten dachten dat hun genezingspercentages boven 50% lagen, terwijl meer dan 80% van de artsen meende gezegd te hebben dat dit minder dan 10% was.<sup>17</sup> Hetzelfde gold voor de kans op eenjaarsoverleving en TRM.

### Patiëntfactoren

Belangrijke patiëntfactoren die een rol spelen bij de kans op succesvolle behandeling met intensieve therapie zijn leeftijd, ECOG-‘performance score’, algemene dagelijkse levensverrichtingen, de hematopoëtische celtransplantatiecomorbiditeits-index (volgens Sorror) (HCT-CI), cognitieve beperkingen (3MS <77) en verminderde fysieke capaciteit (SPPB <9). De impact van deze patiëntfactoren in het perspectief van verschillende behandelingen zijn uitstekend beschreven in een recent gepubliceerd overzichtsartikel.<sup>18</sup> In de klinische praktijk is het nog vooral de leeftijd die het type behandeling definieert: patiënten  $\leq 65$  jaar kunnen worden geïncludeerd in de HOVON-132-studie en patiënten  $\geq 66$  jaar kunnen worden geïncludeerd in de HOVON-103- of HOVON-135-studie. Met het starten van de HOVON-135-studie is er nu voor het eerst binnen de leukemiewerkgroep van HOVON een platform voor patiënten die niet fit zijn voor intensieve chemotherapie of die geen behandeling met intensieve chemotherapie willen. Hierbij is fitheid gedefinieerd als HCT-CI <3 (zie Tabel 2, pagina 263).<sup>19</sup> Patiënten met een HCT-CI  $\geq 3$  kunnen worden geïncludeerd in de HOVON-135-studie. De HOVON-135 is een prospectieve, gerandomiseerde fase 2-studie met een octopus-design, naar analogie van de HOVON-103, waarbij de ‘backbone’ bestaat uit het 10-daagse decitabine-schema. De ratio om patiënten met een HCT-CI  $\geq 3$  te includeren

in een schema gebaseerd op niet-intensieve chemotherapie, is gebaseerd op de observatie dat patiënten met een HCT-CI  $\geq 3$ , die werden behandeld met intensieve chemotherapie, een ‘early death rate’ (overlijden binnen 28 dagen) van 29% hadden.<sup>20</sup> In de klinische praktijk wordt de geriatrische assessment nog nauwelijks gebruikt, terwijl er wel overtuigende gegevens zijn dat met name een lage 3 MS-score (<77) en een lage SPPB-score (<9), prognostisch ongunstig zijn als wordt gekozen voor intensieve chemotherapie.<sup>21</sup> De waarde van geriatrische onderzoeken als patiënten met minder intensieve behandelingen worden behandeld is niet bekend.

### Behandel mogelijkheden

Voor oudere patiënten met AML zijn er verschillende (beschikbare) behandelmogelijkheden: 1) intensieve chemotherapie (gebaseerd op combinatie anthracycline en cytarabine (zogenoemd ‘3+7’); 2) hypomethylerende middelen (azacitidine, decitabine); 3) lage dosis cytarabine; 4) ‘best-supportive care’ (BSC) (transfusies, antibiotica, hydroxyurea). Hoewel de uitkomst van behandeling van oudere patiënten ongunstig is, zijn er meerdere prospectief gerandomiseerde studies die aantonen dat behandeling beter is dan geen behandeling. In een relatief kleine prospectief gerandomiseerde oude EORTC-studie is aangetoond dat intensieve chemotherapie, vergeleken met BSC, resulteert in een significant betere overleving en minder dagen in het ziekenhuis.<sup>22</sup> Ook lage dosis cytarabine (2 x 20 mg per dag, subcutaan, dag 1 t/m dag 10, elke 4-6 weken) is superieur gebleken aan BSC, waarbij het gunstige effect van lage dosis cytarabine werd waargenomen in de gunstige en intermediaire risicopatiëntengroepen.<sup>23</sup> Een recente studie toonde ook een significant voordeel voor gemtuzumab ozogamicine (GO), gegeven 6 mg/m<sup>2</sup> dag 1 en 3 mg/m<sup>2</sup> op dag 8, gevolgd door een onderhoudsbehandeling van 2 mg/m<sup>2</sup> maandelijks.<sup>24</sup> Ook hier werd het gunstige effect gezien in de gunstige en intermediaire cytogenetische risicogroepen, maar niet in de groep met ongunstige cytogenetische kenmerken. Het behandelarsenaal is recentelijk uitgebreid met de hypomethylerende middelen decitabine en azacitidine. Decitabine (5 dagen 20 mg/m<sup>2</sup>, i.v.) is vergeleken met ‘conventional care-regimen’ (CCR) (waarbij de meeste patiënten werden behandeld met lage dosis cytarabine) en toonde net geen significant voordeel ten opzichte van CCR in de finale analyse van de studie.<sup>25</sup> Een vervolganalyse, uitgevoerd nadat er meer ‘events’ hadden plaatsgevonden, toonde echter een gering maar significant overlevingsvoordeel voor patiënten behandeld

**Tabel 3.** Respons op verschillende behandelingen.

	BSC	LDAC	GO	Intensieve chemotherapie	Hypomethylerende middelen Azacitidine (7 dagen) Decitabine (5 dagen)
Respons: CR (%)	0	15-20	15-20	50-55	15-20
Mediane OS (maanden)	2	4	4-5	10	7-10
Vijfjaars-OS (%)	0	0	?	10	Niet curatief, tenzij geconsolideerd met allogene HCT
Effect in ongunstige risicogroepen		Nee	Nee	Beperkt	Bescheiden

BSC='best supportive care', LDAC=lage dosis cytarabine, GO=gemtuzumab ozogamicine, CR=complete remissie, OS=algehele overleving, HCT=hematopoëtische celtransplantatie.

met decitabine ten opzichte van CCR.<sup>25</sup> In de AZA-001-studie waarin azacitidine (7 dagen 75 mg/m<sup>2</sup>, s.c.) werd vergeleken met CCR bij hoogrisico-MDS-patiënten volgens FAB-criteria, was azacitidine superieur ten opzichte van CCR in een post-hoc subgroepanalyse van de patiënten met 20-30% beenmergblasten (volgens de WHO-criteria AML).<sup>26</sup> Voor de groep met meer dan 30% blasten is de AZA-AML-001-studie verricht.<sup>27</sup> Vergelijkbaar met de decitabine-studie hadden patiënten die werden behandeld in deze studie in de finale analyse ook (net) geen significant overlevingsvoordeel als ze waren behandeld met azacitidine ten opzichte van CCR (voornamelijk lage dosis cytarabine, maar ook intensieve chemotherapie). Een geplande analyse, waarin patiënten die vervolgbehandeling kregen werden 'gecensored' (buiten analyse gelaten vanaf moment van vervolgbehandeling), liet wel een significant overlevingsvoordeel zien voor patiënten die waren behandeld met azacitidine ten opzichte van CCR. Opvallend is dus dat beide studies, zowel met azacitidine als met decitabine, in de primaire analyse net niet significant superieur waren ten opzichte van CCR. Toch zijn beide middelen op basis van deze studieresultaten geregistreerd voor de behandeling van (oudere) AML-patiënten die niet fit zijn voor intensieve chemotherapie. Een belangrijke observatie in de prospectieve studies met azacitidine en decitabine is het feit dat deze middelen ook effectiviteit laten zien in de subgroepen met ongunstige cytogenetische risicoprofielen (zoals patiënten met een monosomaal karyotype). Dit in contrast met lage dosis cytarabine en GO, waarvan

geen effect wordt gezien bij patiënten met ongunstige risicoprofielen.

De gegevens van de prospectief gerandomiseerde onderzoeken, zoals samengevat, laten zien dat zowel intensieve chemotherapie als lage dosis cytarabine, als GO, een betere overleving geven dan BSC; en dat decitabine en azacitidine superieur zijn aan CCR in vervolganalyses (respectievelijk na meer gebeurtenissen en na 'censoring' voor vervolgbehandeling). De uitkomstmaten voor de verschillende behandelstrategieën bij oudere patiënten met AML zijn samengevat in *Tabel 3*.

### Intensieve chemotherapie versus andere behandelingen

Er is in de vorige eeuw een prospectief gerandomiseerde studie uitgevoerd, waarbij lage dosis cytarabine is vergeleken met intensieve chemotherapie.<sup>28</sup> Deze Franse studie toonde geen voordeel voor intensieve chemotherapie ten opzichte van lage dosis cytarabine. Vooral omdat in de intensieve chemotherapiegroep de TRM 31% was, ten opzichte van 10% in de lage-dosis-cytarabinegroep, vertaalde het hogere percentage CR in de chemotherapiegroep zich niet in een betere overleving. Conventionele chemotherapie is retrospectief vergeleken met epigenetische therapie (azacitidine of decitabine). Een grote 'case-control'-analyse van het MD Anderson Cancer Center liet geen verschil in overleving zien voor patiënten die waren behandeld met epigenetische therapie ten opzichte van intensieve chemotherapie.<sup>29</sup> Ook gegevens vanuit het UMCG ondersteunen deze obser-

vatie: patiënten behandeld met azacitidine hadden een vergelijkbare overleving met patiënten behandeld met intensieve chemotherapie.<sup>30</sup> Interessant is de observatie in hetzelfde cohort, dat AML-patiënten met een *TP53*-mutatie responderen op de ingestelde behandeling met hypomethylerende therapie, hoewel de overleving van deze groep significant slechter is ten opzichte van patiënten met een wild-type *TP53*.<sup>31</sup> Een belangrijke klinische vraag is derhalve of azacitidine of decitabine superieur, inferieur of gelijkwaardig zijn aan intensieve chemotherapie. Het EORTC/GIMEMA-consortium doet momenteel een prospectief gerandomiseerde fase 3-studie, waarin decitabine (gebaseerd op het 10-daagse schema) wordt vergeleken met intensieve chemotherapie ('3+7') (NCT02172872).

### Consolidatie

Voor patiënten die worden behandeld met intensieve chemotherapie is het behalen van een CR belangrijk en gecorreleerd met overleving. Er zijn echter geen gegevens die bewijzen dat consolidatiechemotherapie bij oudere AML-patiënten de overleving verbetert.<sup>32</sup> Omdat consolidatie van de geïnduceerde remissie een zodanig belangrijk concept is binnen de behandeling van hematologische maligniteiten, is de intentie in de praktijk om (indien mogelijk) een consolidatiekuur te geven. In de HOVON-103-studie is dit een kuur bestaande uit tweemaal daags 1.000 mg/m<sup>2</sup> cytarabine gedurende 6 opeenvolgende dagen. Omdat er na het behalen van een CR een zeer hoge recidiefkans bestaat, mogelijk ook komend uit meerdere aanwezige instabiele kloons (een soort 'MDS-restziekte'), is de HOVON-97-studie opgestart. De ratio achter deze studie is om na het behalen van CR een (MDS) onderhoudsbehandeling te geven met azacitidine, teneinde het recidief te voorkomen. Inmiddels is de inclusie van deze studie nagenoeg voltooid. Patiënten die worden behandeld met lage dosis cytarabine of hypomethylerende middelen, dienen deze behandeling te continueren zo lang er klinisch effect is van deze behandeling (tot progressie). Interessant is de observatie bij patiënten die worden behandeld met hypomethylerende middelen, dat patiënten die geen CR behalen, maar wel respons hebben op deze middelen (bijvoorbeeld transfusieonafhankelijk worden), ook een duidelijk overlevingsvoordeel hebben van behandeling met deze middelen.<sup>27</sup> Dit maakt duidelijk dat in het perspectief van deze nieuwe middelen niet alleen het behalen van CR, maar ook het behalen van 'hematological improvement' (met name transfusieonafhankelijk worden) belangrijk is.

### De transplantatieparadox

Zoals in de inleiding al gememoreerd, is de overleving van jongere patiënten de afgelopen decaden sterk verbeterd. Dit is bereikt met dezelfde chemotherapie-'backbone' en de verbeterde overleving is ook in belangrijke mate het gevolg van betere transplantatiestrategieën. Oudere patiënten hebben echter veel minder geprofiteerd van deze vooruitgang. Recente analyse van de Zweedse en Nederlandse kankerregistratie laat zien dat in het patiëntencohort tussen 60 en 64 jaar slechts 10% van de patiënten werd geconsolideerd met een allogene hematopoëtische celtransplantatie.<sup>33</sup> Toch hebben ook oudere patiënten een redelijke overleving na een allogene hematopoëtische celtransplantatie. Verschillende studies, waaronder een HOVON-studie, laten zien dat oudere patiënten die een allogene hematopoëtische celtransplantatie krijgen (na niet-myeloablatieve of 'reduced intensity' conditionering), een overleving hebben rond 40% (evident beter dan de historische overleving van rond 10% bij oudere patiënten zonder transplantatie).<sup>34,35</sup> Vooral het indolente karakter van AML bij ouderen (waardoor meer tijd voor immunologische controle over de ziekte), maakt juist dat allogene hematopoëtische celtransplantatie een goede mogelijkheid is bij oudere patiënten. Hopelijk lukt het de komende jaren deze paradox te doorbreken en zullen ook meer oudere patiënten in aanmerking komen voor een allogene hematopoëtische celtransplantatie. Het zal hierbij van belang zijn dat ook de transplantatie wordt geïntegreerd in de behandelingschema's voor de behandeling van oudere AML-patiënten. Inzet van nieuwe middelen en hypomethylerende middelen in de periode rond en na allogene hematopoëtische celtransplantatie, met name om ook de immunorespons te moduleren, zal de komende jaren waarschijnlijk een belangrijk focus bij de behandeling van AML worden.

### Ontwikkelingen

Een belangrijke ontwikkeling van de afgelopen jaren is de modificatie van het decitabine-schema van 5 dagen 20 mg/m<sup>2</sup> i.v. naar 10 dagen 20 mg/m<sup>2</sup> i.v.. In dit schema, gepioneerd door de Ohio State-groep, wordt gestart met 10 dagen decitabine en wordt op basis van het blastenpercentage in het beenmerg op dag 28 na start, verder gegaan met een 5-daagse kuur (als het percentage blasten <5% is) of een 10-daagse kuur (als het percentage blasten ≥5% is).<sup>36-38</sup> Met de tweede kuur wordt gestart onafhankelijk van de perifere bloedwaarden. Op dag 28 na start van de tweede kuur wordt opnieuw een beenmergonderzoek verricht, die vervolgens de duur

**Tabel 4.** Actuele academische studies in Nederland.

Academische studies in NL	Behandeling	Doelgroep
HOVON-132	'3+7' +/- lenalidomide	≤65 jaar, fit voor intensieve behandeling
HOVON-103	'3+7' +/- selinexor	≥66 jaar, fit voor intensieve behandeling
HOVON-135	decitabine +/- ibrutinib	≥66 jaar, NIET fit voor intensieve behandeling (HCT-CI ≥3) of patiënt wil geen intensieve behandeling
HOVON-97	observatie vs. azacitidine (50 mg/m <sup>2</sup> voor 5 dagen)	onderhoudsbehandeling
EORTC-AML21	'3+7' vs. decitabine	≥60 jaar, fit voor intensieve behandeling

van de derde kuur bepaald enzovoort. Met dit schema kunnen CR-percentages worden bereikt in de orde van 40-45%. Ongeveer de helft van de patiënten die een CR haalt, bereikt dit na de eerste kuur, de andere helft na de tweede kuur van 10 dagen. In de setting van 'relapsed/refractory'-AML is met dit schema een CR-percentage van ongeveer 15-20% gezien.<sup>37</sup>

Een andere opvallende recente observatie is de superioriteit van CPX-351 (een liposomaal mengsel van cytarabine en daunorubicine) ten opzichte van standaard cytarabine (100 mg/m<sup>2</sup> voor 7 dagen) + daunorubicine (60 mg/m<sup>2</sup> op dag 1-3) in een grote gerandomiseerde 'open-label'-studie voor patiënten met secundaire AML (mediane overleving ongeveer 10 vs. 6 maanden).<sup>37</sup>

Immuuntherapie zal ook binnen de behandeling van oudere AML-patiënten een rol gaan spelen. Bijvoorbeeld door middel van antistoffen gericht tegen antigenen die met name tot expressie komen op leukemiestamcellen (zoals antistoffen gericht tegen CD123) en bi-specifieke antistoffen (BiTES ('Bi-specific T-cell Engager') en DARTS ('Dual-Affinity Re-Targeting') gericht tegen CD33 en CD3. Ten slotte zal de categorisering van AML-patiënten worden verbeterd door uitgebreidere moleculaire diagnostiek. Nieuwe en betere homogene groepen zullen worden gedefinieerd met daaraan hopelijk betere en nieuwere therapeutische mogelijkheden.<sup>38</sup> Bijvoorbeeld IDH 1- en/of 2-blokkers zullen ook specifiek worden ingezet bij oudere patiënten met IDH 1- of 2-mutaties en FLT3-ITD-remmers bij oudere patiënten met FLT3-ITD.

### Recidief AML na intensieve chemotherapie; progressieve ziekte na lage dosis cytarabine of hypomethylerende behandeling

De uitkomst van recidief AML na intensieve chemotherapie is zeer somber. Bij fitte patiënten met een relatief lange ziektevrije periode en een uitdrukkelijke behandelwens kan een experimentele behandeling of hypomethylerende therapie worden overwogen. Voor patiënten met progressieve ziekte of relaps na behandeling met lage dosis cytarabine, azacitidine of decitabine is de prognose zeer somber. Bij relatief fitte patiënten met een duidelijke behandelwens kan een experimentele behandeling worden overwogen.

### Conclusie

Er is een 'medical need' voor nieuwe behandel mogelijkheden bij oudere AML-patiënten, omdat we steeds meer fitte, oudere AML-patiënten zien en er de afgelopen decaden nauwelijks vooruitgang is geboekt in de overleving van deze groep. Behandeling moet worden overwogen bij alle oudere patiënten. Behandel mogelijkheden zijn: 1) intensieve chemotherapie, 2) lage dosis cytarabine, 3) GO (echter momenteel niet beschikbaar), 4) hypomethylerende agentia. Alle zijn in prospectief gerandomiseerde studies superieur gebleken aan BSC. Intensieve behandeling is de voorkeursbehandeling, behalve voor niet-fitte patiënten, bijvoorbeeld patiënten met een HCT-CI ≥3, een SPPB <9 of een 3-MS <77. Ook voor patiënten met een zeer ongunstig cytogene-

## Aanwijzingen voor de praktijk

- 1. Verricht adequate diagnostiek en overweeg behandeling bij oudere AML-patiënten.**
- 2. Optimale behandeling is afhankelijk van patiëntfactoren, ziektefactoren en de wens van de patiënt.**
- 3. Meerdere soorten behandeling zijn in prospectief gerandomiseerde studies superieur gebleken aan alleen ondersteunende zorg.**
- 4. Overweeg allogene hematopoëtische celtransplantatie bij patiënten bij wie de ziekte onder controle is.**
- 5. Gezien de nog steeds sombere uitkomst van behandeling van oudere patiënten is het belangrijk oudere AML-patiënten zo veel mogelijk in klinische studies te behandelen.**

tisch risicoprofiel kan men zich afvragen of intensieve chemotherapie wel de gewenste behandelmodaliteit is (in het perspectief van ‘inspanning versus opbrengst’). Voor patiënten die responderen op de behandeling moet een allogene hematopoëtische celtransplantatie worden overwogen. Studies zijn nodig om prospectief gerandomiseerd intensieve chemotherapie te vergelijken met hypomethylerende agentia en om te kijken of er nieuwe combinatieschema's kunnen worden ontwikkeld (bijvoorbeeld door combinatie van nieuwe middelen (zoals TKI's (ibrutinib), immuun-‘checkpoint’-remmers, BCL-2 remmers, enz.) met hypomethylerende middelen of intensieve chemotherapie). Zie *Tabel 4* voor de actuele academische studies.

## Referenties

1. Juliusson G, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood* 2009;113:4179-87.
2. Dinmohamed AG, et al. Treatment, trial participation and survival in adult acute myeloid leukemia: a population-based study in the Netherlands, 1989-2012. *Leukemia* 2016;30:24-31.
3. Burnett A, et al. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29:487-94.
4. Döhner H, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010;115:453-74.
5. Vardiman JW, et al. The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114:937-51.
6. Arber DA, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-2405.
7. Estey E. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older patients. *J Clin Oncol* 2007;25:1908-15.
8. Appelbaum FR, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 2006;107:3481-5.
9. Schoch C, et al. Dependence of age-specific incidence of acute myeloid leukemia on karyotype. *Blood* 2001;98:3500.
10. De Jonge HJ, et al. AML at older age: age-related gene expression profiles reveal a paradoxical down-regulation of p16INK4A mRNA with prognostic significance. *Blood* 2009;114:2869-77.
11. Leith CP, et al. Frequency and clinical significance of the expression of the multidrug resistance proteins MDR1/P-glycoprotein, MRP, and LRP in acute myeloid leukemia. A Southwest Oncology Group Study. *Blood* 1999;94:1086-99.
12. Löwenberg B, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009;361:1235-48.
13. 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.
14. Büchner T, et al. Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: a study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2009;27:61-9.
15. Ostronoff F, et al. Prognostic significance of NPM1 mutations in the absence of FLT3-internal tandem duplication in older patients with acute myeloid leukemia: a SWOG and UK National Cancer Research Institute/Medical Research Council report. *J Clin Oncol* 2015;33:1157-64.
16. Goldstone AH, et al. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood* 2001;98:1302-11.
17. Sekeres MA, et al. Decision-making and quality of life in older patients with acute myeloid leukemia or advanced myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2004;18:809-16.
18. Klepin HD, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older adults. *J Clin Oncol* 2014;32:2541-52.



19. Sorror ML, et al. Comorbidity-age index: a clinical measure of biological age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014;32:3249-56.
20. Giles FJ, et al. The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2007;136:624-7.
21. Klepin HD, et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Blood* 2013;121:4287-94.
22. Löwenberg B, et al. On the value of intensive remission-induction chemotherapy in elderly patients of 65+ years with acute myeloid leukemia: a randomized phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group. *J Clin Oncol* 1989;7:1268-74.
23. Burnett AK, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* 2007;109:1114-24.
24. Amadori S, et al. Improved overall survival with gemtuzumab ozogamicin (GO) compared with best supportive care (BSC) in elderly patients with untreated acute myeloid leukemia (AML) not considered fit for intensive chemotherapy: final results from the randomized phase III study (AML-19) of the EORTC and Gimema Leukemia Groups. *J Clin Oncol* 2016;34:972079.
25. Kantarjian HM, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2012;30:2670-7.
26. Fenaux P, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukaemia. *J Clin Oncol*. 2010;28:562-9.
27. 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.
28. Tilly H, et al. Low-dose cytarabine versus intensive chemotherapy in the treatment of acute nonlymphocytic leukaemia in the elderly. *J Clin Oncol* 1990;8:272-9.
29. Quintas-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;120:4850-5.
30. Van der Helm L, et al. Azacitidine might be beneficial in a subgroup of older AML patients compared to intensive chemo-therapy: a single centre retrospective study of 227 consecutive patients. *J Hematol Oncol* 2014;6:29.
31. Van der Helm LH, et al. Overexpression of TP53 is associated with poor survival, but not with reduced response to hypomethylating agents in older patients with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2016 Jul 19 [E-pub ahead of print].
32. Roboz G. Novel approaches to the treatment of acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Programm* 2011;2011:43-50.
33. Juliusson G, et al. Hematopoietic stem cell transplantation rates and long-term survival in acute myeloid and lymphoblastic leukemia: real-world population-based data from the Swedish Acute Leukemia Registry 1997-2006. *Cancer* 2011;117:4238-46.
34. Sorror ML, et al. Long-term outcomes among older patients following nonmyeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation for advanced hematologic malignancies. *JAMA* 2011;306:1874-83.
35. Versluis J, et al. Post-remission treatment with allogeneic stem cell transplantation in patients aged 60 years and older with acute myeloid leukemia: a time-dependent analysis. *Lancet Haematol* 2015;2:e427-36.
36. Blum W, et al. Clinical response and miR-29b predictive significance in older AML patients treated with a 10-day schedule of decitabine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:7473-8.
37. Ritchie EK, et al. Decitabine in patients with newly diagnosed and relapsed acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2013;36:407-12.
38. Bhatnagar B, et al. Ten-day decitabine as initial therapy for newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia unfit for intensive chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2014;55:15333-7.
39. Lancet JE, et al. Final results of a phase III randomized trial of CPX-351 versus 7+3 in older patients with newly diagnosed high risk (secondary) AML. *J Clin Oncol* 2016;34(suppl;abstract 7000).
40. Papaemmanuil E, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2016;374:2209-21.

*Ontvangen 8 juli 2016, geaccepteerd 3 september 2016.*