



Augusta-Kranken-Anstalt
Hämatologie/Onkologie
Michael Brandt

Akute Leukämien ASH 2010

ASH-Nachlese
19. 01. 2011



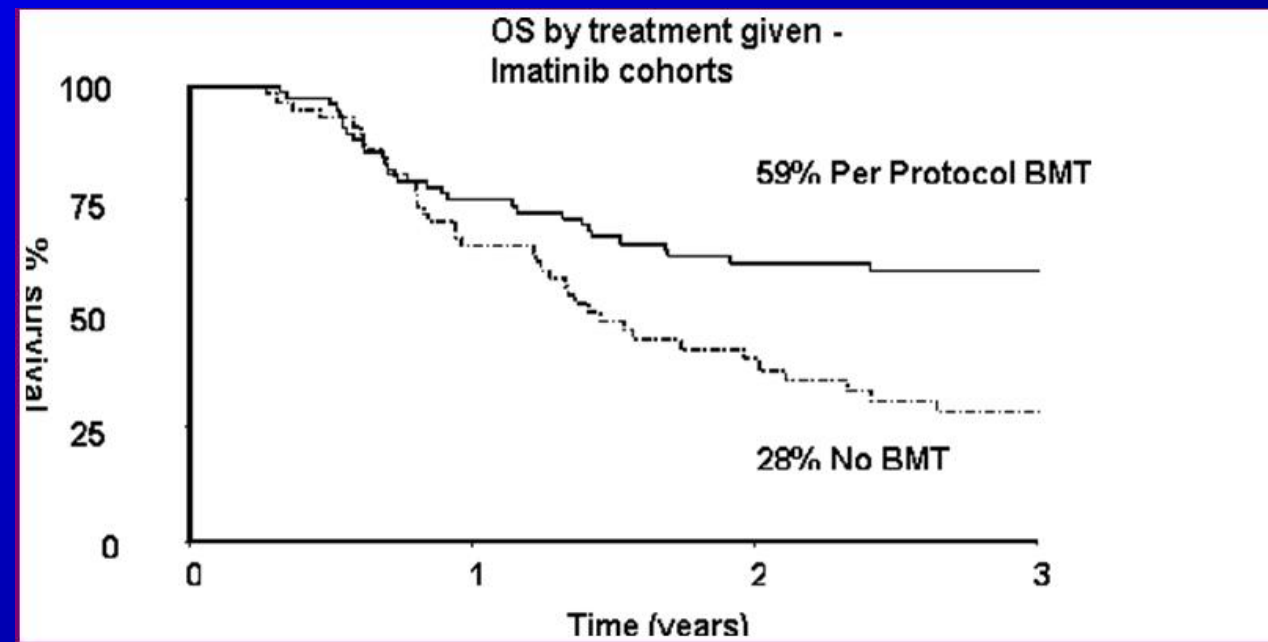
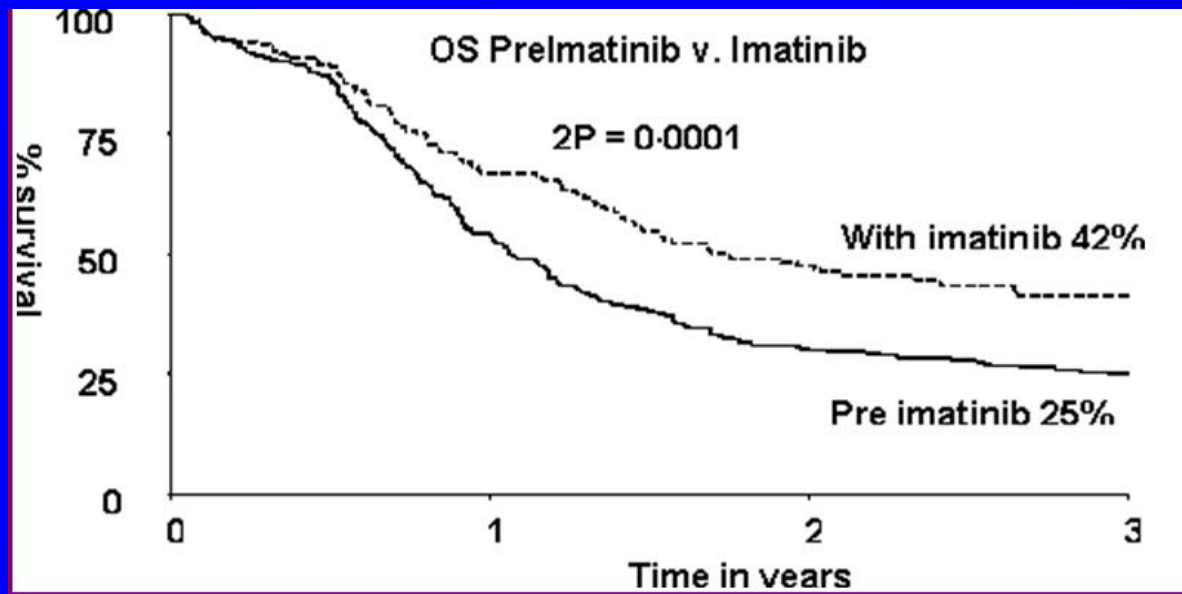
Akute Lymphatische Leukämie des Erwachsenen



Philadelphia-Chromosom-positive ALL: Imatinib und allogene Transplantation

	pre- Imatinib	Imatinib		
		gesamt	„late“	„early“
3-Jahres-Gesamt- überleben %	25	42	34	48
	(p=0.0001)		(p=0.05)	
3-J.-rezidivfreies Überleben %	36	54	45	62
	(p=0.0001)		(p=0.02)	

Fielding et al., Abstract 169



Fielding et al., Abstract 169



Philadelphia-Chromosom-positive ALL: Imatinib und allogene Transplantation

- signifikant höhere Überlebensrate mit Imatinib und Transplantation
- früherer Einsatz von Imatinib besser
- „... sollte nicht vorenthalten werden...“
- aber: kein randomisierter Vergleich !
- Einfluß des Imatinib ohne alloSZT unklar

Fielding et al., Abstract 169



(Ph+)-ALL der „älteren“ Patienten Dasatinib + low-dose-Chemotherapie

- Europäische Studie (EWALL-PH-01), einarmig
- 71 Patienten, medianes Alter 69 Jahre (59-83)
- Studieneinschluß August 2008 bis Juli 2010

Rousselot et al., Abstract 172

(Ph+)-ALL der „älteren“ Patienten

Dasatinib + low-dose-Chemotherapie



Augusta-Kranken-Anstalt
Hämatologie/Onkologie
Michael Brandt

<i>Treatment Phase</i>	<i>Treatment</i>	<i>Schedule</i>
Prephase	Dexamethasone 10 mg/m ²	Days -7 to -3
Induction (Wks 1-8)	Dasatinib 140 mg (100 mg if older than 70 yrs of age)	Daily for 8 wks
	Vincristine 1 mg	Days 1 and 2 repeated weekly for 4 wks
	Dexamethasone 40 mg	
Consolidation (Wks 8-16)	Dasatinib 100 mg	Daily for 6 cycles
	Methotrexate 1000 mg/m ² *	Day 1 of cycles 1, 3, and 5
	L-asparaginase 10,000 IU/m ² *	Day 2 of cycles 1, 3, and 5
	Cytarabine 1000 mg/m ² /12 hr*	Days 1, 3, and 5 of cycles 2, 4, and 6
Maintenance (Wks 32-40)	Dasatinib 100 mg/day alternating with 6-Mmercaptopurine and methotrexate every other mo and dasatinib/vincristine once every 2 mos for ≤ 24 mos	

*Dose reduced by 50% for patients older than 70 years of age.

Rousselot et al., Abstract 172

(Ph+)-ALL der „älteren“ Patienten Dasatinib + low-dose-Chemotherapie

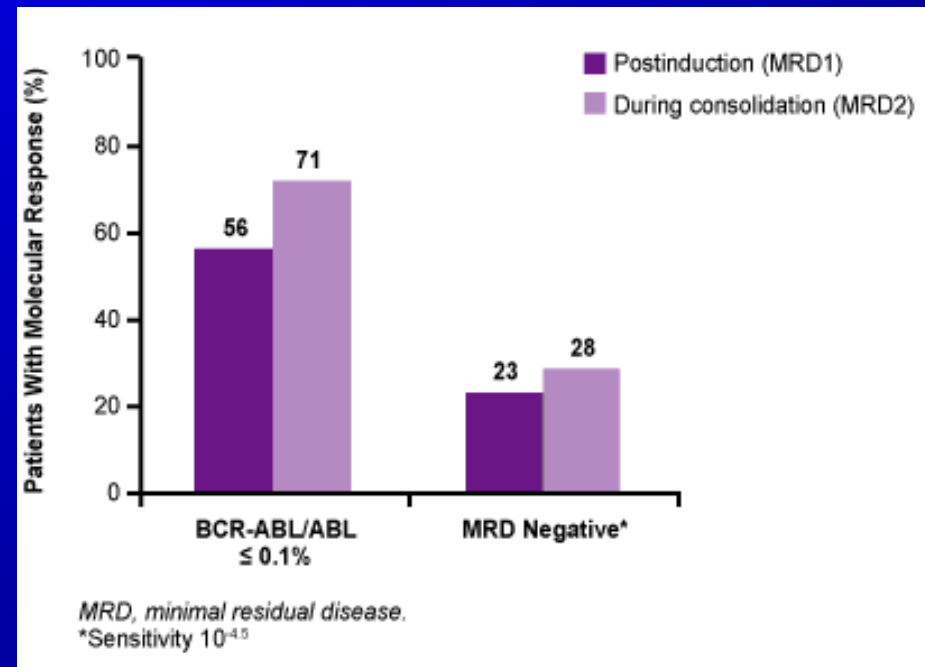


Augusta-Kranken-Anstalt
Hämatologie/Onkologie
Michael Brandt

<i>Survival Outcomes (ITT, N = 71)</i>	<i>OS*</i>	<i>RFS</i>
Median duration, mos	27	25
2-yr survival, %	55.6	54.0

- Rate an kompletten Remissionen:

88.7%



Rousselot et al., Abstract 172



(Ph+)-ALL der „älteren“ Patienten Dasatinib + low-dose-Chemotherapie

weitere Ergebnisse:

- Toxizität: vor allem Infektionen und Zytopenie
- prädiktiv für Rezidiv:
 - zusätzliche chromosomale Aberrationen
 - T315I –Mutation
 - nicht-Erreichen einer molekularen Response
- Insgesamt: hohe Remissions- und Überlebensrate

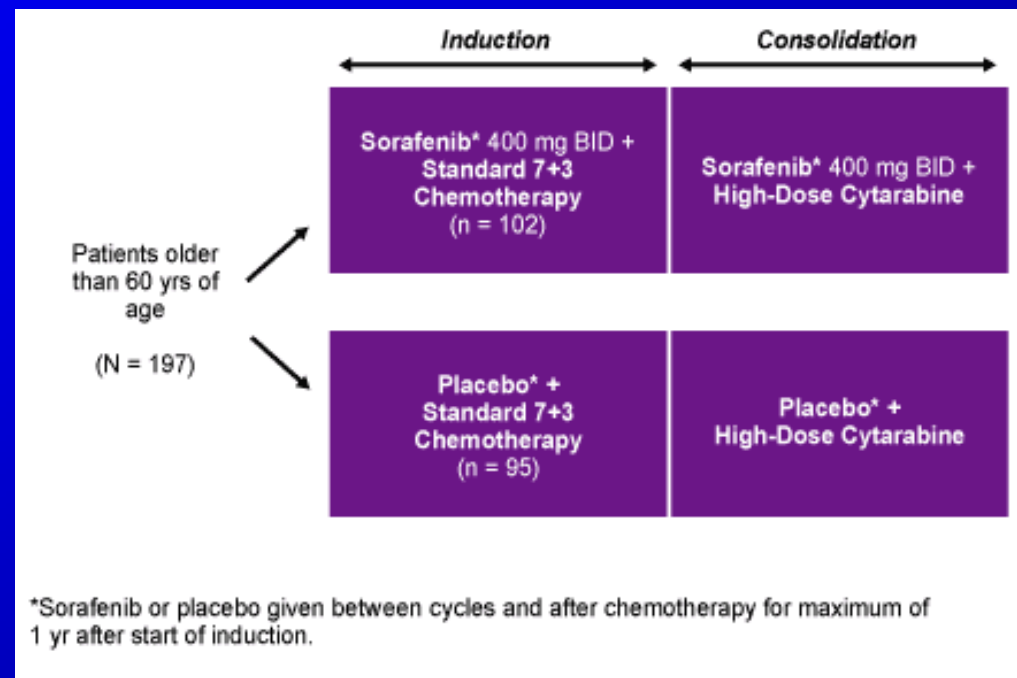
Rousselot et al., Abstract 172



Akute Myeloische Leukämie

Sorafenib in Kombination mit Standard-Chemotherapie („7+3“)

- placebokontrollierte Doppelblindstudie
- 197 Patienten, Alter über 60 Jahre



Serve et al., Abstract 333



Sorafenib in Kombination mit Standard-Chemotherapie („7+3“)

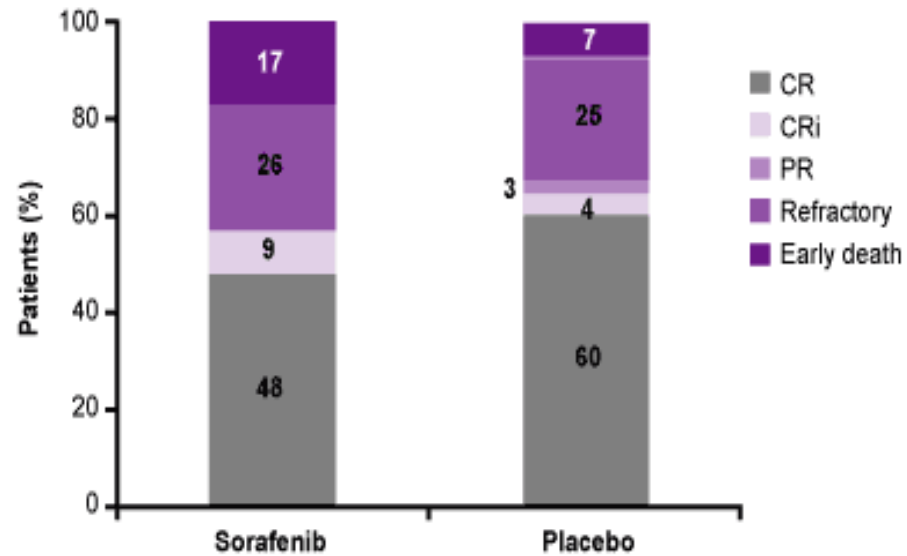
	Sorafenib n=102	Placebo n=95	
Ges.-Überleben (Monate)	13	15	p=0.89
Ereignisfreies Überleben (Monate)	5	7	p=0.13

Serve et al., Abstract 333

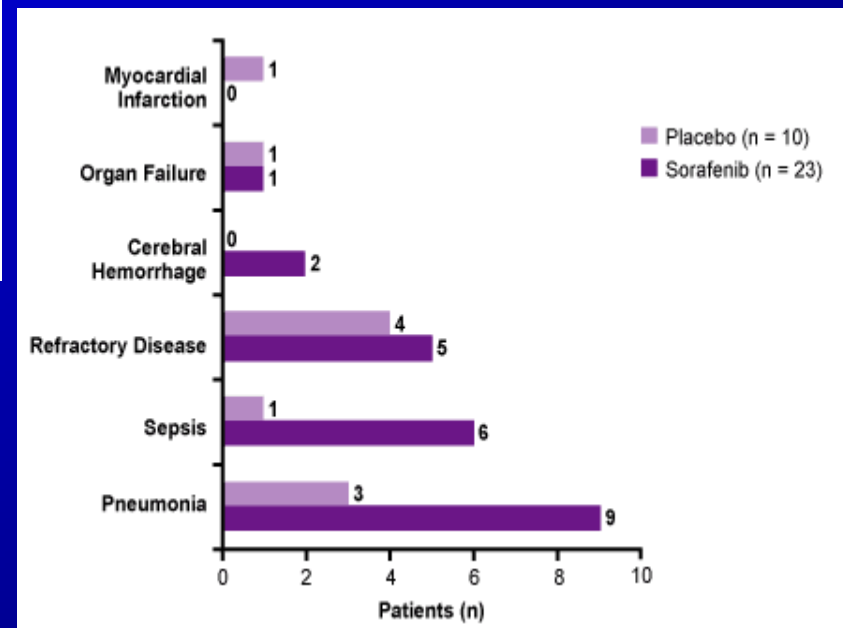
Sorafenib in Kombination mit Standard-Chemotherapie („7+3“)



Augusta-Kranken-Anstalt
Hämatologie/Onkologie
Michael Brandt



CRi, complete response with incomplete recovery of blood count.



Serve et al., Abstract 333



Sorafenib in Kombination mit Standard-Chemotherapie („7+3“)

- keine Verbesserung der Überlebensraten durch Kombination von Chemotherapie mit Sorafenib
- niedrigere Ansprechraten
- höhere Toxizität

Serve et al., Abstract 333



Gemtuzumab Ozogamicin (GO) mit low-dose-Cytarabin

- randomisierte Studie, 495 Patienten
- medianes Alter: 75 Jahre (54-90)
- low-dose-araC: 2x 20 mg tgl., Tag 1-10
GO: 5 mg i.v. Tag 1, Wdh. nach 6-8 Wo.

Burnett et al., Abstract 18



Gemtuzumab Ozogamicin (GO) mit low-dose-Cytarabin

	CR/ CRi	12 Mon.-OS
Id-araC (n=295)	16 %	27 %
Id-araC+GO (n=207)	30 %	28 %
	p=0.0005	p=1,0

Burnett et al., Abstract 18



Gemtuzumab Ozogamicin (GO) mit low-dose-Cytarabin

- CR-Rate fast verdoppelt unter GO, aber
- kein Überlebensvorteil
- Toxizität nicht wesentlich unterschiedlich, aber höhere Rate an Todesfällen nach Rezidiv im GO-Arm!

Burnett et al., Abstract 18



Gemtuzumab Ozogamicin (GO) statt Anthrazyklin

- randomisierte Phase II-Studie
- 112 Patienten, Alter >60 Jahre
- Standard-Arm: „7+3“
- Experimenteller Arm: „7+GO“
- Ergebnisse: *keine signifikanten Unterschiede bezüglich*
 - Blasten-Clearance (Tag 16)
 - CR-Rate
 - Gesamtüberleben

Berdel et al., Abstract 335



Gemtuzumab Ozogamicin (GO) statt Anthrazyklin

- Wertung:
zwischen 7+3 und 7+GO keine Unterschiede in der antileukämischen Aktivität
- GO kann Anthrazyklin ersetzen, z.B. für Patienten mit kardialen Erkrankungen.

Berdel et al., Abstract 335



araC-Dosiseskalation

- randomisierte Studie, 492 Patienten
- medianes Alter 69 Jahre (61-84)
- Standard-Arm: „7+3“
- Experimenteller Arm:
intermediate-Dose araC (2x 1000 mg/m² Tag 1, 3, 5, 7) + Mitoxantron 10 mg/m² Tag 1-3 („IMA“)

Röllig et al., Abstract 334



araC-Dosiseskalation

	CR	krankheitsfr. Überleben	Ges.-Überleben
7+3 (n=244)	51,2 %	11,7 Mon.	10,8 Mon.
IMA (n=248)	59,3 %	10,2 Mon.	9,7 Mon.
	p=0.085	p=0,11	p=0,945

Röllig et al., Abstract 334



araC-Dosiseskalation

- Wertung: gleiche Effektivität, Trend zu höherer CR-Rate, gleiche Toxizität
- aber: kein Überlebensvorteil durch araC-Dosiseskalation

Röllig et al., Abstract 334



Prospektiver Vergleich verschiedener Therapieregimes mit einem gemeinsamen Standard-Arm (Intergroup-Studie)

- Intergroup: **5 Studiengruppen** mit jeweils eigenen Therapieprotokollen
- gemeinsamer Standardarm: „7+3“ für jeweils 10% der Patienten jeder Studiengruppe
- 2866 auswertbare Patienten, 16-60 Jahre
- Heterogenität zwischen den verschiedenen Protokollen: Randomisation/Stratifikation, araC-Dosis, Stammzelltransplantation

Büchner et al., Abstract 2175



Prospektiver Vergleich verschiedener Therapieregimes mit einem gemeinsamen Standard-Arm (Intergroup-Studie)

- Ergebnisse:
 - Studiengruppe selbst war kein prognostischer Faktor für irgendeinen Endpunkt
 - gemeinsamer Standard-Arm:
 - CR-Rate 66,7 %
 - 5-Jahres-Gesamtüberleben 44,3 %
 - 5-Jahres-rezidivfreies Überl. 44,9%
 - **kein signifikanter Unterschied zu irgendeinem der Studiengruppen-eigenen Protokolle**

Büchner et al., Abstract 2175



Zusammenfassung

- (Ph+)-ALL: Stellenwert der Tyrosinkinaseinhibitoren Imatinib und Dasatinib sowohl mit aggressiven als auch mit wenig intensiven Therapieansätzen
- AML: keine Verbesserung der Therapie durch Sorafenib
- ... ebensowenig durch Gemtuzumab Ozogamicin
- ... auch nicht durch araC-Dosissteigerung
- „7+3“ kann weiter als Standard gelten.