

## Relaps Gösteren ve/veya Refrakter Erişkin Akut Lösemi Olgularında Mitoksantron'un Tek Ajan Olarak Kullanılması

Osman Manavoğlu\*, Ahmet Tunalı\*\*, Fahri Özkalemkaş\*\*\*, Mehmet Sakar\*\*\*, Rıdvan Ali\*\*\*\*

**ÖZET.** Günümüzde halen relaps gösteren ve/veya refrakter erişkin akut lösemi olguları ile blastik dönüşüm gösteren KML olgularında (KML-B) prognozu iyileştirecek yeni tedavi imkanları araştırılmaktadır. Tek ajan olarak mitoksantronun 12 mg/m<sup>2</sup>/gün IV 1-5 gün uygulanması ile bu hastaların tedavisinde umut verici sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Biz de bu tedavinin klinik etkinliğini araştırmak amacıyla 4'ü ALL, 2'si ANLL ve 2'si KML-B olmak üzere toplam 8 refrakter olguda tek başına mitoksantron uyguladık. 1 olgu indüksiyon sırasında kaybedildi, 1 olgu cevapsız kaldı, 6 olguda 3-7 günlerde belirginleşen lökopeni gelişti. Bu 6 olgudan 3'ünde 3 haftayı aşan miyelosupresyon oluştu. Tedavi hastalar tarafından çok iyi tolere edildi. Herhangi bir kardiyak, hepatik ya da renal yan etki saptanmadı.

**Anahtar Kelimeler .Akut lösemi .mitoksantron.**

### Mitoxantrone as a Single Agent in Adult Patients With Refractory and/or Relapsed Acute Leukemia

**SUMMARY.** Research are ungoing in recent days for achieving better prognosis for refractory and/or relapsed acute leukemia cases and CML cases with blastic transformation (KML-B). In recent reports promising results are reported for the therapy of these patients using mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup>/day IV 1-5 days as a single agent. In order to test the clinical efficacy of this therapy we performed mitoxantrone as a single agent in 8 refractory cases (4 ALL, 2 ANLL, 2 CML-B). 1 case wasdied while induction, 1 case had no answer the therapy. In 6 cases leukopenia has been seen in 3-7 days. 3 of these 6 patients there has been a mylesupression more than 3 weeks. Therapy is well tolerated by the patients. No hepatic, renal or cardiac side effect has been determined.

**Key Words .Acute leukemia .mitoxantrone.**

Günümüzde Akut Miyeloblastik Lösemi (AML) kemoterapisinde kaydedilen tüm ilerlemelere rağmen indüksiyon tedavisi ile tam remisyona sağlanan hastaların % 70'inde relaps ortaya çıkmaktadır<sup>1,2</sup>. Relaps gösteren bu AML olgularının prognozu karanlıktır: İlk alevlenmede remisyona oranı % 30'un sonrakilerde ise % 10'un altına inmektedir<sup>3,4</sup>.

Kronik Miyelositik Lösemisinin akut blastik dönüşümünde (KML-B) de prognozun kötü olduğu bi-

linmektedir. Bugüne dek bu hastalarda çok sayıda tek ajanlı veya kombine kemoterapi protokolü denenmiş olmasına rağmen sonuçlar tatmin edici değildir. Kombine kemoterapi ile bu olgularda remisyona (kısmi + tam remisyona) ancak % 30 oranında başarılmaktadır. Tedaviye cevapsız kalan % 70 olgudaki ortalama survi 2-3 ay iken remisyona sağlananlarda bile bu süre ancak ortalama 7 aya çıkmaktadır<sup>5</sup>.

Erişkin Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) sinde prognoz, Akut Non-Lenfoblastik Lösemi (ANLL)'ye göre daha iyi olmakla birlikte çocuk ALL'sine göre belirgin ölçüde kötüdür. Bu olgularda Prednisolon + Vinkristin + Daunablastin ile % 50-70 oranında remisyona sağlanabilmektedir. Ancak yine de remis-

\* Doç. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. İç Hast. ABD. Hematoloji BD.

\*\* Prof. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. İç Hast. ABD. Hematoloji BD.

\*\*\* Uzm. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. İç Hast. ABD. Hematoloji BD.

Geliş Tarihi: 9.11.1992

Kabul Tarihi: 22.9.1993

yon kısa olup relaps kaçınılmazdır. Üstelik her relapstan sonraki remisyon süresi öncekine göre daha kısadır<sup>6</sup>.

Bu nedenle nüks eden AML ve ALL olguları ile akut blastik dönüşüm gösteren KML olgularındaki bu kötü prognozu düzeltecek yeni kemoterapötik ajanların ortaya konup denenmesine şiddetle ihtiyaç vardır. Son yıllarda tek başına Mitoksantron ile bu olgularda umut verici sonuçlar alındığına dair yayınlar dikkati çekmektedir<sup>7-9</sup>.

Biz de bu nedenle konvansiyonel tedaviye refrakter ve/veya relaps gösteren akut lösemi olgularında tek ajan olarak Mitoksantron'un klinik etkinliğini test etmek amacıyla bu pilot çalışmayı planladık.

### Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda prospektif, karşılaştırmaz ve açık çalışma yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya FAB klasifikasyonuna göre (10) 15 yaşın üzerindeki relaps gösteren ve/veya konvansiyonel tedaviye refrakter ALL, ANLL ve KML-B olguları alınmıştır. ALL için, Vinkristin + Prednisolon + Adriablastinadan oluşan 4 kemoterapi siklusu, ANLL için Tioguanin + Sitozin Arabinosid + Adriablastina'dan oluşan 2 kemoterapi siklusu uygulanmasına rağmen hiçbir klinik ve hematolojik düzelmeye gözlenmemesi refrakterlik ölçüsü olarak alınmıştır. KML-B de standart AML tedavisine cevapsızlık refrakterlik olarak kabul edilmiştir.

Mitoksantron tek ajan olarak 12 mg/m<sup>2</sup> IV, hematolojik parametrelere göre 3-5 gün süre ile kullanılmış ve bu sürede renal, hepatik, kardiyak yan etkileri tesbit etmek amacıyla bio-kimyasal parametreler ve EKG takip edilmiştir.

Bir ön çalışma olarak planlanan bu çalışmada 8 olgu incelenmiştir. Olgu sayısının az olması nedeni ile ortalama değer ve oranların verilmesinden kaçınılarak olgulara ait orijinal verilerin bildirilmesi amaçlanmıştır.

### Bulgular

29.4.1987 - 1.8.1992 tarihleri arasında gerçekleştirilen bu çalışmada, yaşları 16 ile 49 arasında değişen 4'ü kadın, 4'ü erkek toplam 8 olgu incelenmiştir. Olguların 4'ü ALL, 2'si ANLL ve 2'si KML-B dir.

Olgulara ait klinik özellikler ve laboratuvar bulguları Tablo: I ve II'de gösterilmiştir.

### Tartışma

Relaps gösteren ya da indüksiyon tedavisine dirençli erişkin akut lösemi olguları ile KML'den blastik dönüşüm gösteren olgulardaki tedavi günümüzde halen tatmin edici olmaktan uzaktır ve çözümlenmesi gereken bir problem olarak durmaktadır.

Akut lösemi olgularındaki nüksün ilk indüksiyon tedavisine dirençli hücrelerin daha sonraki proliferas-

**Tablo: I-** Olguların tanıları ve çalışmaya alındığı andaki durumları

Olgu No:	Adı	Yaş	Cins	Tanı Tarihi	Tanı	Çalışmaya Alındığı Tarih	Çalışmaya Alındığı Andaki Durumu
1	FŞ	43	K	06.02.1986	ALL(L2)	29.04.1987	2. nüks nedeni ile uygulanan 4 kür Oncovin + Prednisolon + Adriablastinaya cevapsız
2	MS	26	E	11.04.1986	ANLL(M3)	10.11.1988	2. nüks nedeni ile uygulanan 3 kür TAD'ye cevapsız
3	GY	29	E	15.01.1990	ALL(L3)	22.05.1990	7 kür Oncovin + Prednisolon ile indüksiyona primer cevapsız
4	VD	17	K	10.05.1985	KML(B)	29.07.1991	5 kür TAD'ye primer cevapsız
5	HK	27	E	27.09.1991	ANLL(M6)	30.10.1991	3 kür TAD'ye primer cevapsız
6	ZT	16	E	13.05.1992	ALL(L1)	17.07.1992	1. nüks (ilk indüksiyonda belirgin Oncovin nörotoksitesi gelişince 1. nükste indüksiyon amacıyla mitoksantron kullanıldı)
7	MK	36	K	04.05.1992	ALL(L2)	20.06.1992	6 kür Oncovin + Prednisolona primer cevapsız
8	EK	49	K	08.02.1991	KML(B)	18.04.1992	4 kür TAD'ye sekonder cevapsız

TAD : Tioguanin + Sitozin Arabinosid + Adriablastina

Tablo: II- Mitoksanton tedavisi ile lökosit sayısı, periferik yaymadaki blast oranları ve hastalığın sonlanması

Olgu No:	Mitoksanton Tedavi Seyri (Günlere göre lökosit sayısı ve periferik yaymadaki blast oranı)					SONUÇ
	1. Gün	3. Gün	7. Gün	14. Gün	21. Gün	
1	81400 % 90	78000 % 72	1200 % 61	24600 % 89	60000 % 85	1 kür daha kombine kemoterapi uygulandı. 2.18.1987'de trombositopeniye sekonder serebral kanama ile ex
2	56000 % 42	50000 % 40	14400 % 10	2200 % 0	10000 % 25	3 kür daha kombine kemoterapi uygulandı. 26.8.1989 da sepsis ile ex.
3	91200 % 75	15000 % 10	2000 % 0	600 % 0	800 % 0	Yaklaşık 2 ay süren miyelosüpresyonun ardından nüks etti. 3 günlük 3 siklus daha uygulandı. Her iki kürden sonra benzer seyir gözlemlendi. 18.6.1991'de sepsis ile ex.
4	19600 % 70	400 % 50	1200 % 0	600 % 0	56000 % 95	21. günde kendi isteği ile taburcu ve takip dışı
5	220000 % 100	174000 % 100				İndüksiyonun 2. gününde sepsis ile ex
6	6400 % 20	3800 % 12	2000 % 10	600 % 0	1000 % 0	1 hafta sonra sepsis ile ex
7	98000 % 90	64000 % 65	2400 % 38	400 % 0	400 % 0	2 hafta sonra sepsis ile ex
8	380000 % 100	178000 % 94	240000 % 54	800 % 0	30000 % 70	18.4.1992'de 5 günlük 2. siklus uygulandı. Tekrar sitopenileri gelişti. 1.8.1992'de evinde ex olduğu öğrenildi. (Sepsis?)

yonu ile oluştuğu düşünülürse nüks ve tedaviye primer cevapsızlık arasında bir paralellik olduğu söylenebilir. Bu nedenle günümüzde "relaps" ve "primer refrakterlik" aynı problemin iki ayrı yönü gibi kabul edilmekte ve bu hastalar tedavi açısından birlikte ele alınmaktadır<sup>7</sup>.

Sözkonusu bu hasta grubunda özellikle antrasiklin grubu sitotoksik ilaçların, tek ajan olarak veya çeşitli kombinasyonlara girerek, kuvvetli bir antitümör aktiviteye sahip oldukları gösterilmiştir. Bununla birlikte kardiyotoksikite ve akut yan etkiler bu ilaçların kuvvetli sitotoksik etkilerinden yararlanma konusunda belirgin bir engel oluşturmuş ve klinik faydalanımlarını kısıtlamıştır<sup>11</sup>.

Mitoksanton lösemi, lenfoma ve meme kanseri olgularında etkili olduğu bildirilen bir "anthracenedion" derivativesidir<sup>12</sup>. Deneysel olarak bir antrasiklin derivativesi olan Adriablastina ile karşılaştırılabilecek düzeyde antitümör etkinliğe sahiptir ve kardiyotoksitesini ondan daha azdır. Bu özellik muhtemelen doksorubisinin miyokardiyal tutulumunu (uptake)'dan sorumlu "daunosamine" grubunun Mitoksantonda bulunmamasından kaynaklanmaktadır<sup>11</sup>. Kimyasal yapılarındaki benzerliğe rağmen Adriablastinaya dirençli bazı olgularda Mitoksanton ile cevap alındığının bildirilmesi bu iki ilaç arasında bir çapraz direnç durumu olmadığını düşündürmüştür<sup>7</sup>.

Tek başına Mitoksanton ile relaps gösteren ve/veya refrakter ALL olgularında % 42 oranında<sup>13</sup> ANLL olgularında % 34 - % 44 oranında<sup>14,15</sup> tam remisyon bildirilmektedir. Refrakter ALL, ANLL ve KML-B olgularını birlikte içeren bir çalışmada tüm grup için ortalama % 40 oranında tam remisyon bildirilmiştir<sup>8</sup>. KML-B olgularındaki durumu belirtmek için henüz veriler çok yetersizdir<sup>8,9</sup>. Bildirilen tüm bu çalışmalarda Mitoksanton 8-16 mg/m<sup>2</sup> ve 5 gün olarak uygulanmıştır.

Bizim çalışmamızda sadece 1 kür mitoksanton tedavisi esas alınarak yapılan değerlendirmede; 1 olguda tedavinin etkisiz kaldığı, 1 olguda tedavi rejiminin 2. gününde hastanın kaybedildiği, geri kalan 6 olguda cevap alındığı söylenebilir. Cevap alınan bu olgularda tedavinin 3-7. günlerinde belirginleşen lökopeni ile birlikte periferik yaymada blastik hücrelerin kaybolduğu gözlemlenmiştir. 6 olgunun 3'ünde 21. günde lökositoz ile birlikte periferde tekrar blastik hücrelerin belirdiği, geri kalan 3'ünde ise yeni bir kürü engelleyecek düzeyde miyelosüpresyonun devam ettiği dikkati çekmiştir. ALL tedavisine primer refrakter olan 3 nolu olguda 3 günlük kürler halinde 4 siklus uygulanabilmiş ve her defasında kemik iliği aspirasyonu biopsisi ve periferik kan tetkikleri ile ortaya konan ortalama 2 aylık miyelosüpresyon gelişmiştir. Ancak miyelosüpresyonun ortadan kalk-

ması ile birlikte nüks gelişmiştir. Bu olguda Mitoksantron tedavisinden sonraki sürvi 13 ay olmuştur. Lökopenisi 21. günde hala devam eden diğer iki olgu yaklaşık 1 hafta sonra sepsis nedeni ile kaybedilmiştir.

Tedavi sırasında sadece 1 olguda (1 no'lu olgu) rutin antiemetik tedaviye cevap veren bulantı oluşmuş, diğerlerinde ise herhangi bir yan etki oluşmamıştır. Mitoksantron'un ciddi bir yan etkisi olarak bildirilen mikozitis<sup>16</sup> olguların hiçbirinde gözlenmemiştir. Yine hastaların hiçbirinde klinik ve EKG ile tesbit edilebilen bir kardiyotoksikite saptanmamış, rutin biokimyasal parametrelerde dikkati çeken bir değişikliğe rastlanmamıştır. Bu nedenlerle mitoksantron'un, meydana gelen kemik iliği süpresyonu hariç, çok iyi tolere edildiği söylenebilir.

### Sonuç

Relaps gösteren ve/veya refrakter erişkin akut lösemi olguları ile KML'den blastik dönüşüm gösteren olgularda 12 mg/m<sup>2</sup> IV 3-5 günlük Mitoksantron'un tek ajan olarak kullanılması akut etki olarak belirgin miyelosüpresyon ve periferik yaymada blastların ortadan kalkması ile sonuçlanmaktadır. Bazı olgularda lökopeninin uzun sürmesi ve araya giren enfeksiyonlar ilacın önerildiği şekilde<sup>11</sup>, 3 haftada bir kez düzenli kullanılmasını güçleştirmektedir. Hipotetik olarak, enfeksiyon ile mücadelenin ideal şartlarda yapılması ve ilacın düzenli aralıklarla uygulanabilmesine fırsat verecek kişisel doz ayarlaması koşuluyla tek ajan olarak mitoksantron'un bu olguların tedavisinde daha yararlı sonuçlar vereceği düşünülebilir.

Doç. Dr. Osman MANAVOĞLU

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları ABD - Hematoloji BD

Tel: 4428166 - 2361761

16059 Görükle / BURSA

### Kaynaklar

1. Keating MJ, McCredie KB, Bodey GP, Smith TL, Gehan E, Freireich EJ: Improved prospects for long-term survi-

vall in adults with myelogenous leukemia. JAMA, 248: 2481-2486, 1982.

2. Freireich AJ: Akut Leukemia: A prototype of disseminated cancer. Cancer, 53: 2026-2033, 1984.
3. Keating MJ, Estey EH, McCredie KB: Comparison of results of salvage therapy in acute leukemia (Abstr). Proc Am Soc Clin Oncol, 521: 134, 1982.
4. Kantarjian HM, Keating MJ, Walters RS, Estey EH, McCredie KB, Freireich EJ: Outcome of patient with late relaps acute myelogenous leukemia (Abstr). Proc Am Assoc Cancer Res. 28: 210, 1987.
5. Silver RTO: Chronic Myeloid Leukemia A perspective of the clinical and biologic issues of the chronic phase. Hematol/Oncol Clin North Am, 4: 319-331, 1990.
6. Camplin R, Golde DW: The leukemias. In: Harrison's Principles of Internal Medicine (Ed. Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Roat RK) Vol 2, 12th edition, Mc Graw Hill Inc, New York, 1991, p. 1552.
7. Paciucci PA, Cuttner J, Holland JF: Mitoxantrone as a single sinagent and in combination chemotherapy in patients with refractor acute Leukemia. Seminar Oncol, 11: 36-39, 1984.
8. Bezwoda WR, Bernasconi C, Hutchinson RM, Winfield DA, deBock R, Mandelli F: Mitoxantrone for Refractory and Relapsed Leukemia. Cancer, 66: 418-422, 1990.
9. Arlin ZA: Current Status of Mitoxantrone Combination Chemotherapy Programs: A Personal View. Leukemia and Lymphoma, 1: 301-305, 1990.
10. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT: Proposals for the classification of the acute Leukaemias. Br J Haematol, 33: 451-455, 1976.
11. Posner LE, Dukart G, Golberg J, Bernstein T, Cartwright K: Mitoxantrone: an overview of safety and toxicity Invest Newk Drugs, 3: 123-132, 1985.
12. Ehninger G, Gchuler U, Proksch B, Zeller KP, Blanz J: Pharmacokinetics and metabolism of mitoxantrone A Review. Clin Pharmacokinet, 5: 365-380, 1990.
13. Pacciuci PA, Ohnuma T, Cuttner J: Mitoxantrone in patients with acute leukemia in relapse. Cancer Res, 43: 3919, 1983.
14. Arlin ZA, Silver R, Cassileth P: Phase I-II trial of mitoxantrone in acute leukemia. Cancer Treat Rep, 69: 61, 1985.
15. Vorobiof DA, Falkson G, Coccia MA: Mitoxantrone in the treatment of acute leukemia Invest New Drugs, 5: 383, 1987.
16. Calabresi P, Chabner BA: Antineoplastik agent. In: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (ed: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P) Vol 2, 8th Edition, Pergaman Press, New York, 1990, p. 1244.