

Hochdosierte Cytarabinbehandlung mit Asparaginase (CAPIZZI-Schema) bei rezidivierter oder refraktärer AML des Erwachsenen

H. W. Pees, H. Radtke

I. Medizinische Klinik der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Zusammenfassung und Schlüsselwörter

Von 4 Patienten mit rezidivierter bzw. refraktärer AML erwies sich nur einer als refraktär gegen die Behandlung mit hochdosiertem Ara-C und L-Asparaginase. Allerdings konnte auch nur in einem Fall eine längerdauernde komplette Remission erreicht werden. Abgesehen von der schweren Aplasie war die Toxizität gering.

Akute myeloische Leukämie – Hochdosiertes Cytosinarabinsid – L-Asparaginase

Summary and Key Words

4 patients with refractory AML or AML in relapse were treated with high dose Ara-C and L-asparaginase. Although only one patient was resistant against this type of treatment, a durable complete remission could be achieved in only one case. Severe myelosuppression was observed in all 4 cases; non-hematologic toxicity, however, was minimal.

Acute myelogenous leukemia – High dose cytosine arabinoside – L-Asparaginase

Einleitung

Im Rahmen der hochdosierten Cytarabin-Behandlungsprotokolle wurde von Capizzi [1] 1982 eine neuartige Kombination mit L-Asparaginase entwickelt. Dieses Therapiemodell geht im wesentlichen auf Versuche bei der Mäuseleukämie L5178Y zurück, wobei ein synergistischer Effekt nur dann eintrat, wenn Asparaginase nach Ara-C verabreicht wurde [2]. Die ersten klinischen Mitteilungen dieser Arbeitsgruppe bei akuten myeloischen Leukämien (AML) im Rezidiv waren für uns Anlaß, eigene Erfahrungen mit dieser Kombination zu sammeln.

Krankengut und Behandlungsprotokoll

Von Februar bis Juli 1984 behandelten wir 4 Patienten nach dem Capizzi-Protokoll. In einem Fall (H. F.) lag bei AML und M2-Typ eine gleichzeitige Expression der terminalen Transferase in 12% der Blasten vor. Tabelle I orientiert über die Ergebnisse der Vorbehandlung; demnach lagen 2 primäre Therapieversager vor mit zwar gut erhaltenen peripheren hämatologischen Werten, jedoch Repopularisierung des Knochenmarks mit Blasten innerhalb von 40 Tagen, also eine »relative Resistenz« vom Typ IIb nach Preissler [3]. Ein Patient (H. J.) hatte ein unbehandeltes Rezidiv nach 4monatiger kompletter Remission, bei einer weiteren Patientin (A. H.) lag eine partielle Remission vor mit offenbar resistenter restlicher Blastenpopulation.

Tabelle II erläutert Einzelheiten des Behandlungsprotokolls, das nach 8 Tagen einmal wiederholt wurde ohne Erhaltungstherapie.

Ergebnisse

Tabelle III zeigt die unterschiedliche Tumorbelastung, von < 25% Blasten im Knochenmark (A. H.) bis zu extremer Hautbeteiligung (I. G.). In allen 4 Fällen kam es zu einer prompten Markaplasie, bei 2 Patienten konnte eine komplette Remission erreicht werden, die bei H. F. nur 3 Wochen

anhielt mit anschließender extremer Blastenausschwemmung. Bei der monozytären Leukose mit Hautbeteiligung (I. G.) war – wie nach den vorangehenden extensiven Behandlungsversuchen – wiederum eine relative Resistenz im Knochenmark zu beobachten trotz vollständiger Rückbildung der Hautinfiltrate. Während sich die Patientin mit der geringsten Tumorbelastung (A. H.) seitdem in kompletter Remission befindet und einer Knochenmarkstransplantation zugeführt werden konnte, erwiesen sich die übrigen Patienten auch gegenüber späteren Therapieversuchen mit Aclacinomycin als refraktär.

Tabelle I. Vorbehandlung und Therapieerfolg

	H. J.	I. G.	H. F.	A. H.
Alter	54, m	34, w	56, w	30, w
Diagnose	AML M 4	AML M 5	AML M 2	AML M 4
Vorbehandlung	2 × TAD	1 × TAD 2 × VP-16/ Ara-C/DNR VCR/TG/Ara-C	2 × TAD	2 × TAD VP-16/ Ara-C/DNR
Therapieerfolg	CR	NR (IIb)	NR (IIb)	PR
Remissionsdauer (Monate)	4	–	–	–

Tabelle II. Behandlungsprotokoll nach Capizzi (1984)

0– 3 h	Ara-C	3 g/m ² Infusion
12– 15 h	Ara-C	3 g/m ² Infusion
24– 27 h	Ara-C	3 g/m ² Infusion
36– 39 h	Ara-C	3 g/m ² Infusion
42 h	L-Asp.	6000 IU/m ² i. m.
Wiederholung Tag 8		

Tabelle III. Ergebnisse der hochdosierten Ara-C-Behandlung

	H. J.	I. G.	H. F.	A. H.
Karnofsky-Index	90%	90%	70%	90%
Blasten KM	> 60%	> 95%	> 90%	≤ 25%
Extramedulläre Herde	–	Haut +++	–	–
Gesamtdosis Ara-C	48 g	42,4 g	37,2 g	44,8 g
L-Asp.	24000 IU	21400 IU	18400 IU	22400 IU
Therapieerfolg	PR	Rückbildung Haut	CR	CR (4 Monate +)
Rezidiv	2 Monate	innerhalb 40 Tagen (II b)	3 Wochen	–

Neben der ausgeprägten Myelosuppression zeigten 3 Patienten Übelkeit und Erbrechen, in je 2 Fällen wurden Fieber und Myalgien beobachtet, während ein rasch reversibles Exanthem nur einmal auftrat. Eine Patientin klagte über eine quälende Keratitis, die nach steroidhaltigen Augentropfen rasch abklang.

Diskussion

Unsere noch sehr begrenzten Erfahrungen stimmen mit den Ergebnissen anderer Autoren [4] überein, wonach relative Resistenzen gegen Cytarabin – absolute Resistenzen haben wir nie beobachtet – mit dem Capizzi-Schema durchbrochen werden können. Unsere Fallbeschreibungen sollen jedoch auch verdeutlichen, wie unterschiedlich die individuelle Resistenz zu beurteilen ist in Abhängigkeit von Vorbehandlung, Tumorausdehnung und Kinetik der Blasten.

Sieht man die hochdosierte Cytarabin-Therapie unter dem Gesichtspunkt, daß eine Kombination mit anderen Substanzen sinnvoll erscheint [5], so ist das Schema nach Capizzi nicht nur ein erster Schritt in diese Richtung, sondern läßt auch Raum für Erweiterungen z. B. mit Anthracyclinen. Immerhin ist die nicht-hämatologische Toxizität auch nach unserer Erfahrung im Vergleich zur längerdauernden Monotherapie mit hochdosiertem Ara-C [6] bemerkenswert niedrig.

Literatur

- 1 Capizzi, R. L.; Rudnick, S. A.; Gabriel, D. A.; Sahasrabudhe, D.; Tremont, S. J.; McClambrock, E.; Wells, R.; Ross, D.: High dose ARA-C with sequential asparaginase for remission induction in acute leukemia (Abstract). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1*: 130 (1982).
- 2 Schwartz, S.; Morgenstern, B.; Capizzi, R. L.: Schedule dependent synergy and antagonism between high dose cytosine arabinoside and L-asparaginase in the L5178Y murine leukemia. *Cancer Res. 42*: 2191 (1982).
- 3 Early, A. P.; Preissler, H. D.; Slocum, H.; Rustom, Y. M.: A pilot study of high-dose 1-β-D-Arabinofuranosylcytosine for acute leukemia and refractory lymphoma: clinical response and pharmacology. *Cancer Res. 42*: 1587 (1982).
- 4 Capizzi, R. L.; Poole, M.; Cooper, M. R.; Richards, F.; Stuart, J. J.; Jackson, D. V.; White, D. R.; Spurr, C. L.; Hopkins, J. O.; Muss, H. B.; Rudnick, S. A.; Wells, R.; Gabriel, D.; Ross, D.: Treatment of poor risk acute leukemia with sequential high-dose Ara-C and asparaginase. *Blood 63*: 694 (1984).
- 5 Herzig, G. P.; Herzig, R. H.; Wolff, S. N.; Lazarus, H. M.; Phillips, G. L.: High-dose cytosine arabinoside therapy of acute non-lymphocytic leukemia. *Proc. 13th Internat. Congr. Chemother., Part. 216*: 49–51 (Wien, 1983).
- 6 Herzig, R. H.; Wolff, S. N.; Lazarus, H. M.; Phillips, G. L.; Karanes, C.; Herzig, G.: High-dose cytosine arabinoside therapy for refractory leukemia. *Blood 62*: 361 (1983).

Sonderdruckbestellungen an: Prof. Dr. H. W. Pees, I. Med. Klinik der Universität des Saarlandes, D-6650 Homburg/Saar