

А.К. Бутенко

Академия медицинских наук
Украины, Киев, Украина**Ключевые слова:**неходжкинские
злокачественные лимфомы,
иммунотерапия, интерферон-
альфа 2а.**ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
С НЕХОДЖКИНСКИМИ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ
ЛИМФОМАМИ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ИНТЕРФЕРОНА-АЛЬФА 2а**

Резюме. Препараты интерферона (ИФН) все чаще используют в лечении больных онкогематологического профиля. В работе приведены результаты лечения 77 больных с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) с использованием монотерапии рекомбинантным человеческим ИФН-альфа 2а, химиотерапии и рчИФН-альфа 2а в сочетании с химиотерапией. Наивысшая терапевтическая эффективность лечения отмечена у больных с фолликулярными НХЛ при назначении препарата ИФН в невысоких дозах в сочетании с химиотерапией. Объективные ремиссии сопровождалась нормализацией показателей Т-клеточного и ЕК-клеточного иммунитета.

ВВЕДЕНИЕ

Данные доступной литературы свидетельствуют о несомненных успехах в лечении больных со злокачественными лимфомами (ЗЛ) с помощью интенсивной полихимиотерапии и лучевой терапии, а также алло- и аутотрансплантации стволовых кроветворных клеток костного мозга (КМ) или периферической крови (ПК). В последние годы при этих заболеваниях все чаще применяют препараты цитокинов, в том числе рекомбинантного человеческого интерферона-альфа 2а (рчИФН-альфа 2а) [1–4]. Благодаря своему уникальному свойству модифицировать биологический ответ, оказывать плеiotропное действие на различные звенья сложных механизмов противоопухолевой защиты организма и изменять свойства опухолевых клеток, препараты рчИФН-альфа 2а становятся неотъемлемой частью современных схем лечения при ряде опухолевых заболеваний [3, 5, 6]. Особенно успешно применяли рчИФН-альфа 2а при лечении больных онкогематологического профиля в тех случаях, когда стандартная химиотерапия оказалась малоэффективной, а трансплантация стволовых кроветворных клеток по ряду причин была невозможной. Первые результаты применения рчИФН-альфа 2а у больных с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) и болезнью Ходжкина (БХ) оказались довольно обнадеживающими. Препараты рчИФН-альфа 2а начали использовать как в виде монотерапии, так и в сочетании с некоторыми цитостатическими средствами, что значительно повышает противоопухолевую активность последних [1, 2, 7–9]. Однако многие вопросы целесообразности и эффективности назначения

рчИФН-альфа 2а при различных формах НХЛ остаются открытыми, недостаточно исследовано состояние реакций иммунитета при назначении и оценке эффективности лечения больных с ЗЛ.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для рандомизированного испытания лечебных свойств рчИФН-альфа 2а — роферона-А производства фирмы «Hoffmann-La Roch» (Швейцария) нами были отобраны 77 больных с фолликулярной и иммунобластной диффузной НХЛ. Среди них было 39 мужчин и 38 женщин в возрасте от 40 до 69 лет. Состояние больных по классификации ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) оценивали как 0–1. Форму НХЛ определяли по результатам гистологического исследования и иммуногистохимического пероксидазного метода с применением моноклональных антител (мкАТ) к антигенам CD19, CD20, CD22, что дало возможность идентифицировать В-клеточные лимфомы, и к антигенам CD2, CD3, CD5, CD7, CD28, CD29, которые экспрессированы преимущественно на Т-клетках, а также мкАТ к антигенам CD30 (Ki-1) и CDW70 (Ki-24), характерным для клеток Березовского — Штернберга и Т-активированных клеток. Иммунофенотип лимфоцитов (CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD20⁺-, CD56⁺-клетки) в ПК определяли методом проточной цитометрии с использованием цитометра Эпикс фирмы «Coulter» до и после лечения. Обследуемые больные были распределены на 4 группы.

В 1-ю группу вошли 15 больных с фолликулярной НХЛ, которые получали традиционный курс полихимиотерапии (тенипозид — 60 мг/м², циклофосфамид — 300 мг/м², винкристин —

1,4 мг/м², метотрексат — 3 г/м², цитозар — 100 мг/м², преднизолон — 70 мг/м²).

Входившие во 2-ю группу 42 больных получали монотерапию рЧИФН-альфа 2а в дозе 3–5 млн МЕ 3 раза в неделю п/к в течение 28 дней (3 цикла). Эта группа состояла из двух подгрупп: одну из них составляли 23 больных с фолликулярной лимфомой, другую — 19 больных с иммунобластной диффузной НХЛ.

В 3-й группе 10 больных с фолликулярной НХЛ получали только рЧИФН-альфа 2а в дозе 50 млн МЕ 3 раза в неделю п/к в течение 28 дней.

В 4-й группе 10 больным с фолликулярной НХЛ назначали рЧИФН-альфа 2а в дозе 5 млн МЕ п/к 3 раза в неделю (три цикла). Препарат начинали вводить на 6-й день после курса полихимиотерапии, такой же, как и у больных 1-й группы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из данных табл. 1, через 3–4 мес после применения только традиционной химиотерапии объективная (полная + частичная) ремиссия (согласно системе оценок эффективности противоопухолевых препаратов, принятой ВОЗ, 1993) отмечена у 40% больных с фолликулярной лимфомой, в то время как при монотерапии в невысоких дозах (3–5 млн МЕ) рЧИФН-альфа 2а — у 57% больных (1-я и 2-я группы). Близкая частота (55%) объективной ремиссии отмечена у пациентов 3-й группы, которым рЧИФН-альфа 2а вводили в высоких дозах (50 млн МЕ).

Однако при использовании в высоких дозах рЧИФН-альфа 2а наблюдалось выраженное токсическое действие препарата — высокая температура тела, рвота, мышечная боль, аритмия и др. (3–4-я степень токсичности по шкале ВОЗ), в связи с чем у одного больного пришлось прекратить лечение рЧИФН-альфа 2а, а у двух — снизить дозу препарата. Наилучший лечебный терапевтический эффект (80% объективной ремиссии) отмечен у больных 4-й группы, которым одновремен-

но назначали рЧИФН-альфа 2а (в дозе 5 млн МЕ 3 раза в неделю) и полихимиотерапию, аналогичную той, которую проводили у пациентов 1-й группы. Поскольку клиническая эффективность рЧИФН-альфа 2а при иммунобластных диффузных НХЛ (одна из подгрупп 2-й группы) была недостаточной (см. табл. 1), то в дальнейшем рЧИФН-альфа 2а в сочетании с химиотерапией таким больным не назначали. Следует, однако, отметить, что ИФН в этих случаях мог бы усилить противоопухолевое действие цитостатиков, однако решение этой проблемы является предметом дальнейших исследований.

Полученные нами данные согласуются с результатами недавно проведенных многоцентровых рандомизированных исследований с участием 634 больных с фолликулярной НХЛ [4]. В частности, было установлено, что у больных с прогностически неблагоприятными показателями течения ЗЛ, которые получали по протоколам лечения антрациклин, введение ИФН-альфа 2а в адекватных дозах увеличивает продолжительность жизни. Эти данные согласуются с наблюдениями других авторов, свидетельствующими, что рЧИФН-альфа 2а повышает эффективность цитостатиков, действуя с ними синергично [8, 9].

Следует отметить, что проведенное нами изучение фенотипа лимфоцитов ПК у обследуемых больных показало, что в механизме лечебного действия ИФН-альфа 2а при ЗЛ существенную роль играет иммунный статус пациента. Так, у больных с хорошей реакцией на терапию рЧИФН-альфа 2а (в дозе 3–5 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 3 мес) было зарегистрировано выраженное статистически достоверное повышение ряда показателей Т- и ЕК-клеточного иммунитета, часто сниженных до лечения (табл. 2). В то же время у больных, не достигших объективной ремиссии, такие показатели существенно не изменялись или даже снижались. Следует также отметить, что у тех больных с НХЛ, у которых до лечения

Таблица 1

Группа больных	Схема применения и доза препаратов	Число больных	Частота (%) полной и частичной ремиссии	
			Фолликулярная НХЛ	Имунобластная диффузная НХЛ
1	Химиотерапия	15	6 (40%) из 15	–
2	Монотерапия рЧИФН-альфа 2а в дозе 3–5 млн МЕ п/к 3 раза в неделю в течение 28 дней (3 цикла)	42	13 (57%) из 23	2 (11%) из 19
3	Монотерапия рЧИФН-альфа 2а в дозе 50 млн МЕ п/к 3 раза в неделю	10	5 (55%) из 9	–
4	Химиотерапия + рЧИФН-альфа 2а в дозе 5 млн МЕ п/к 3 раза в неделю в течение 28 дней (3 цикла)	10	8 (80%) из 10	–

Таблица 2

Имунофенотип лимфоцитов	Количество лимфоцитов соответствующего фенотипа у больных с НХЛ			
	Больные с ремиссией		Больные, не достигшие ремиссии	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
CD3 ⁺ -клетки	1,29 ± 0,12	1,40 ± 0,11*	1,31 ± 0,12	1,32 ± 0,13
CD4 ⁺ -клетки	0,69 ± 0,05	0,75 ± 0,05*	0,68 ± 0,06	0,63 ± 0,06
CD8 ⁺ -клетки	0,48 ± 0,06	0,49 ± 0,05	0,46 ± 0,05	0,43 ± 0,05
CD20 ⁺ -клетки	0,24 ± 0,03	0,24 ± 0,04	0,23 ± 0,04	0,24 ± 0,05
CD56 ⁺ -клетки	0,19 ± 0,04	0,26 ± 0,05*	0,20 ± 0,05	0,18 ± 0,05

* p < 0,05 по отношению к исходным данным.

рчИФН-альфа 2а абсолютное количество CD3⁺-, CD4⁺- и/или CD56⁺-клеток в ПК было очень низким, наблюдалась более слабая терапевтическая эффективность препарата по сравнению с больными, у которых аналогичные показатели были более высокими, что можно использовать при цитокинотерапии с прогностической целью. Однако для окончательного решения этого вопроса требуются дальнейшие исследования.

Не располагая данными об отдаленных результатах интерферонотерапии у обследованных больных, необходимыми для определения медианы выживаемости, считаем, что лишь у отдельных больных с фолликулярной лимфомой, получавших только цитостатики, продолжительность жизни составила около 7 мес после начала терапии, в то время как у больных других групп, получавших либо только рчИФН-альфа 2а, либо рчИФН-альфа 2а в сочетании с химиотерапией, все 52 пациента жили в течение более 1 года.

Таким образом, проведенные исследования показали, что рчИФН-альфа 2а в умеренных дозах (5 млн МЕ 3 раза в неделю) оказывает благоприятное лечебное действие при фолликулярных НХЛ. Указанный цитокин приводит к восстановлению ранее уменьшенного количества некоторых эффекторных клеток иммунной системы и увеличению частоты объективных ремиссий. При одновременном применении рчИФН-альфа 2а и химиотерапии наблюдается усиление их противоопухолевого действия [9, 10].

Имеющиеся в современной литературе данные свидетельствуют, что применение рчИФН-альфа 2а при НХЛ, в том числе при прогрессирующих фолликулярных лимфомах, приводит к снижению частоты рецидивов, увеличению продолжительности ремиссий и жизни больных по сравнению с аналогичными показателями при ранее применяемых способах лечения [2, 4, 7, 8]. Все это с учетом данных о многогранности биологической активности ИФН [3, 5, 11] позволяет рекомендовать более широкое применение препаратов рчИФН-альфа 2а в качестве компонента программной химиоиммунотерапии при злокачественных лимфомах. Вместе с тем, при назначении ИФН-альфа 2а всегда необходимо учитывать возможное побочное действие препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N, *et al.* A doxorubicin containing regimen with or without interferon alpha-2b in advanced follicular lymphomas. Final analysis of the GELF6. *Blood* 1996; **88**: 453–9.
2. Coiffier B. Combination of interferon alpha and chemotherapy follicular lymphoma. *Ann Haematol* 1997; **74**: 2–3.
3. Возианов АФ, Бутенко АК, Зак КП. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. Киев: Наукдумка, 1998. 313 с.
4. Armitage IO. Integration of new strategies in the treatment of follicular lymphomas. In: *Abstr 10th Intern Congress on Anti-Cancer Treatment*. Paris, France 2000: 25.
5. Воронцова АЛ. Роль интерферона в противоопухолевой резистентности. *Эксперим онкол* 1989; **11**: 49–54.
6. Гриневич ЮА. Место и значение неспецифической иммунотерапии в повышении эффективности лечения злокачественных новообразований. В: *Иммунотерапія при лікуванні злоякісних новоутворень*. Київ, 1998: 3–7.
7. Cole B. Interferon alpha for treatment of advanced follicular lymphoma: an analysis of quality-of-life-adjusted survival. *Brit J Haematol* 1996; **96**: 327–8.
8. Freedman AS. Therapies for advanced and high-risk follicular lymphoma. In: *Human lymphoma: clinical implications of the REAL classification*. London, 1999: 16–23.
9. Hiddeman W, Unterhalt M, Hermann R, *et al.* From Germany low grade NHL study group interferon alpha maintenance therapy in low grade lymphoma. *Ann Haematol* 1997; **73**: 3–5.
10. Ascenko J, Miller K, Bilgramis S, *et al.* Long-term follow up of immunotherapy with interferon after marrow transplantation for patients with lymphoma-Hodgkin and non-Hodgkin. *Blood* 1996; **88**: 119.
11. Sun W, Pabon C, Alsayed Y, *et al.* Interferon-L resistance in cutaneous T-cell lymphoma cell line is associated with lack of STAT1 expression. *Blood* 1998; **91**: 570–6.

EXPERIENCE IN TREATMENT OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMA WITH INTERFERON-ALPHA 2a

A.K. Butenko

Summary. *The data on the treatment of 77 patients with non-Hodgkin's lymphoma with rhIFN-alpha 2a, chemotherapy or combination of IFN and chemotherapeutic regimens have been analysed. The highest therapeutic efficacy was attained in follicular lymphoma when small doses of IFN were combined with chemotherapeutic regimen. Objective remission was accompanied by normalization of several parameters of T- and NK-cell immunity.*

Key Words: non-Hodgkin's lymphoma, immunotherapy, interferon-alpha 2a.