

З.В. Масляк

Я.І. Виговська

Г.Б. Рехтман

В.Л. Новак

Львівський НДІ патології крові та трансфузійної медицини МОЗ України, Львів, Україна

Хмельницька обласна лікарня, Хмельницький, Україна

РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ ІНТЕРФЕРОНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ МІЄЛОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ

Резюме. Застосування $\alpha 2b$ -інтерферону при хронічній мієлоїдній лейкемії — патогенетично обґрунтований метод лікування, який приводить до елімінації лейкемічного Ph⁺-клону. Ефективність лікування інтерфероном потенціюється цитарабіном в низьких дозах.

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія, лікування $\alpha 2b$ -інтерфероном, клініко-гематологічна ремісія, цитогенетична відповідь.

ВСТУП

Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) — захворювання з дуже важким перебігом. Незважаючи на значні досягнення в дослідженні патогенезу ХМЛ, практично не вдається вирішити проблему запобігання розвитку термінальної стадії — бластної кризи, а також поліпшити результати хіміотерапії. Єдиним методом, здатним привести до видужання пацієнта, є алотрансплантація кісткового мозку або стовбурових гемопоетичних клітин. Разом з тим, можливості цього методу лікування суттєво обмежені проблемою гістосумісності і високою частотою ускладнень. Ці фактори зумовлюють певний песимізм при оцінці перспектив широкого застосування алотрансплантації у хворих на ХМЛ і спонукають до пошуку більш реальних шляхів патогенетичного лікування цієї патології [1, 2]. Виходячи з вищевикладеного, найбільш доцільним є застосування препаратів, здатних забезпечити найдовше виживання хворих і найбільш тривалу хронічну фазу лейкемії. Оскільки бусульфан і гідроксикарбамід розглядають лише як паліативні засоби, які певний час можуть забезпечувати клініко-гематологічну компенсацію стану пацієнтів, не елімінуючи патологічного клону, природним є значний інтерес до застосування препаратів інтерферону (ІФ) в патогенетично обґрунтованому лікуванні хворих на ХМЛ. Окрім антипроліферативної активності, антилейкемічний вплив ІФ, очевидно, пов'язаний також з його імуномодуючими ефектами, активуючим впливом на функцію НК-клітин, здатністю пригнічувати експресію онкогенів. Усі ці фактори зумовлюють переваги ІФ порівняно з традиційними цитостатиками, завдяки яким вони можуть конкурувати з такими альтернативними методами, як аутоалотрансплантація кісткового мозку або стовбурових гемопоетичних клітин [3].

З 1997 до 2000 р. ми оцінювали ефективність застосування ІФ у 5 хворих на ХМЛ. З них трьох ліку-

вали протягом 10–44 міс, а двоє припинили лікування через 4 і 6 міс через брак коштів.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

ІФ у вигляді рекомбінантного препарату (ІНТРОН А, «Шерінг-Плау», США) призначали 5 хворим на ХМЛ з наявністю філадельфійської хромосоми (Ph⁺) в ранній хронічній стадії захворювання. В групі було 2 чоловіків і 3 жінок віком від 29 до 50 років, тривалість хронічної фази у них від моменту встановлення діагнозу до початку лікування ІНТРОНОМ А становила 3–6 міс. Хворі отримували гідроксикарбамід для зниження рівня лейкоцитів до $10 \cdot 10^9$ /л, після чого — препарати ІФ. При визначенні прогностичних критеріїв встановлено, що у двох хворих Sokal-індекс був < 0,8 (група низького ризику), а у трьох — становив 0,82–1,16 (група проміжного ризику). Режими застосування ІФ представлені в табл. 1.

Таблиця 1

Дозування і режими застосування ІНТРОНУ А				
Хворий	Sokal-індекс	Добова доза ІФ, (МО/м ²) • 10 ⁶	Тривалість застосування, міс	Супутнє лікування
А.	0,65	1,5	32	—
		1,5	12	Цитарабін (40 мг/добу протягом 10 днів на місяць)
Б.	0,82	5	10	—
В.	1,16	5	12	Цитарабін (40 мг/добу протягом 10 днів на місяць)
Г.	0,85	5	4	—
Д.	0,48	3	6	Цитарабін (40 мг/добу протягом 10 днів на місяць)

В усіх пацієнтів регулярно проводили загальний аналіз крові, біохімічні тести, протеїнограму, а також виконували цитогенетичне дослідження клітин кісткового мозку на початку і через 8, 10 або 12 міс лікування. Цитогенетичне дослідження здійснювали класичним методом з використанням диференційного G-зabarвлення, велику цитогенетичну відповідь контролювали методом флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH). Клінічну оцінку резуль-

татів лікування проводили через 3, 6, 8 і 12 міс від початку терапії.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проаналізована ефективність ІНТРОНУ А за час його застосування, а також за період, протягом якого препарат не застосовували.

Переносимість препарату була задовільною. У всіх пацієнтів на початку лікування виникали незначно виражені грипоподібні симптоми, які зникали протягом 2–3 тиж без лікування або при використанні парацетамолу в невисоких дозах. Інші побічні ефекти (явища кон'юнктивіту, незначні диспепсичні прояви) спостерігали у хворих, які отримували комбінацію ІФ та цитарабіну в низьких дозах. Ми не відзначили вираженого мієлотоксичного ефекту при застосуванні ІНТРОНУ А у стандартних дозах і лише у хворого А. на початку лікування спостерігали виражену лейкопенію і тромбоцитопенію, тому добова доза препарату не перевищувала $3 \cdot 10^6$ МО. Її додатково знижували на період погіршення гематологічних показників. В усіх хворих працездатність не порушувалася, лікування проводили в амбулаторних умовах, в жодному випадку не відзначено суттєвого підвищення активності АЛАТ, АсАТ, рівня креатиніну, а також розвитку диспротеїнемії.

Двоє хворих (Г. і Д.) через 4 і 6 міс терапії після досягнення клініко-гематологічної ремісії припинили лікування через відсутність коштів. На час припинення терапії у хворого Г. спостерігалася повна нормалізація показників крові і мієлограми, а у хворої Д. — покращання клініко-гематологічних показників. Хворим призначали підтримувальну терапію за допомогою гідроксикарбаміду. Збільшення кількості лейкоцитів і зміни в лейкограмі у хворого Г. відзначали через 4,5 міс після припинення лікування.

Клінічний перебіг захворювання у решти пацієнтів був таким.

Хворий А. протягом перших 32 міс отримував ІНТРОН А в добовій дозі $3 \cdot 10^6$ МО, через 6 міс від початку терапії у нього відзначено клініко-гематологічну ремісію, а через 10 міс — редукцію Ph⁺-позитивного клону клітин з 95 до 70%. За даними третього цитогенетичного дослідження, проведеного ще через 6 міс, відзначено розширення патологічного клону до 90%. Протягом наступних 1,5 року на фоні клініко-гематологічної ремісії позитивної цитогенетичної динаміки не спостерігали (Ph⁺ 75%, четверте-п'яте обстеження). Через 34 міс від часу встановлення діагнозу хворому крім ІНТРОНУ А призначали супутнє лікування. Після 4 курсів зафіксовано малу (шосте обстеження) і після 10 (сьоме обстеження) — велику цитогенетичну відповідь, підтверджену методом FISH (табл. 2). Хворий продовжує лікування.

Хвора Б. отримувала ІНТРОН А протягом 10 міс, досягнуто клініко-гематологічну ремісію і велику цитогенетичну відповідь (див. табл. 2), після чого

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

пацієнтка вибула із спостереження. Їй була рекомендована алотрансплантація кісткового мозку, однак віддалених результатів лікування немає.

Таблиця 2

Динаміка Ph ⁺ -клону клітин у хворих на ХМЛ в процесі лікування			
Обстеження	Частота Ph ⁺ -клітин (%) у кістковому мозку хворих		
	А.	Б.	В.
Перше	95	100	100
Друге	70	27	70
Третє	90		95
Четверте	75		
П'яте	75		
Шосте	60		
Сьоме	1,3		

Хвора В. отримувала ІНТРОН А в комбінації з цитарабіном в низьких дозах протягом 12 міс. Клініко-гематологічну ремісію зафіксовано через 6 міс, а малу цитогенетичну відповідь — через 9 міс від початку лікування. Однак повторне дослідження каріотипу, проведене через 4 міс, показало розширення злоякісного клону Ph⁺-клітин (див. табл. 2). Хвора продовжує лікування в такому самому режимі.

Застосування препаратів ІФ у хворих на ХМЛ триває близько 15 років. Перше повідомлення [4] про досягнення цитогенетичної відповіді під впливом альфа-ІФ було опубліковано у 1986 р. Протягом наступних років були спроби визначити оптимальні дози і режими, які здатні забезпечити максимальну елімінацію Ph⁺-позитивних клонів, а також виявити перевагу розроблених програм консервативної терапії ІФ над ало- та аутотрансплантацією кісткового мозку, яка останнім часом досить успішно розвивається.

За даними різних дослідників [5–7], під впливом ІФ достовірно знижується частота бластної трансформації, збільшується медіана виживання хворих до 62 міс проти 39–45 міс при застосуванні хіміопрепаратів. У 9% хворих групи високого ризику та у 73% — групи низького ризику досягнуто елімінацію Ph⁺-позитивного клону. Встановлення синергічного ефекту від застосування ІФ і цитарабіну дало можливість потенціювати вплив цитокіну цитостатиком в низьких дозах, що було використано французькою групою дослідників, які довели високу ефективність розробленого ними протоколу (ІФ $5 \cdot 10^6$ МО/м² на добу постійно + цитарабін 40 мг/добу протягом 10 днів на місяць). За даними розробників, протокол дозволяє достовірно підвищити частоту досягнення цитогенетичної відповіді у хворих різних груп ризику [8].

На жаль, ми спостерігали дуже нечисленну групу хворих, що пов'язано з високою вартістю лікування за допомогою препаратів рекомбінантного ІФ. Разом з тим, навіть за таких умов отримані результати свідчать про ефективність застосування ІФ (ІНТРОНУ А), оскільки у 2 хворих із 3, які одержували лікування протягом тривалого часу, отримано велику цитогенетичну відповідь, що значно підвищує їхні шанси на виживання. Лікування за цією програмою не має токсичної дії, не провокує уск-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ладнень з боку внутрішніх органів і систем, його можна проводити в амбулаторних умовах.

У той же час, попри очевидну перспективність цього методу лікування, ситуація в Україні щодо застосування препаратів ІФ у хворих на ХМЛ є, очевидно, найгіршою з-поміж країн Східної Європи. За даними нашої клініки, лише деякі пацієнти можуть протягом тривалого часу лікуватися ІНТРОНОМ А в оптимальних дозах за власні кошти. Нам невідомі результати досліджень щодо елімінуючого впливу на Ph'-позитивні клони рекомбінантних препаратів ІФ, які випускаються в Україні і є дешевшими, а без таких даних застосовувати їх у хворих на ХМЛ, на нашу думку, недоцільно. Оскільки у нашій країні практично відсутня можливість альтернативного лікування (ало- і аутотрансплантація кісткового мозку або стовбурових гемопоетичних клітин), необхідно розробити програму лікування хворих на ХМЛ препаратами ІФ, які вже зареєстровані в Україні і здатність яких до елімінації клонів патологічних клітин достовірно доведена, з частковою компенсацією затрат на лікування (протягом перших 6 міс до проведення оцінки клінічної ефективності препарату) з державних або місцевих коштів. Подібна система функціонує в інших країнах і збільшує шанси хворих на виживання, не виключаючи одночасно широких клінічних досліджень нових препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Cortes JE, Talpaz M, Kantarjian H. Chronic myelogenous leukemia: a review. *Amer J Med* 1996; **100**: 555–68.
2. Goldman J. Chronic myeloid leukaemia. *Przegl Lek* 2000; **57** (Suppl 1): 24.

3. Carella A, Frassoni F, Meli J, *et al.* New insights in Biology and current therapeutic options for patients with chronic myelogenous leukemia. *Haematologica* 1997; **82**: 478–95.

4. Talpaz M, Kantarjian HM, McCredie KB, *et al.* Hematologic remission and cytogenetic improvement induced by human interferon alpha in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1986; **314**: 1065–69.

5. Kantarjian HM, Keating MJ, Smith TL, *et al.* Proposal for a simple synthesis prognostic staging system in chronic myelogenous leukemia. *Amer J Med* 1990; **60**: 1001–18.

6. Kantarjian HM, Smith TL, O'Brien S, *et al.* Prolonged survival following achievement of cytogenetic response with alpha interferon therapy in chronic myelogenous leukemia. *Ann Intern Med* 1995; **122**: 254–61.

7. Alimena G, Morra E, Lazzarino M, *et al.* Interferon alfa-2b as therapy for Ph'-positive chronic myelogenous leukemia: A study of 82 patients treated with intermittent or daily administration. *Blood* 1988; **72**: 642–7.

8. Arthur CK. Combined interferon alfa-2a and cytosine arabinoside as first line treatment for chronic myeloid leukemia. *Acta Haemat* 1993; **89**: 15–21.

RESULTS OF USING INTERFERON IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

Z.V. Maslyak, Ya.I. Vygovska,
G.B. Rehtman, V.L. Novak

Summary. *$\alpha 2b$ -interferon usage bei CML is pathogenically approved treatment method that is able to eliminate leukemic clone. Effectiveness of IF-treatment is potentiated by low dose of cytosine arabinoside.*

Key Words: chronic myelogenous leukemia, $\alpha 2b$ -interferon treatment, clinic hematological remission, cytogenetic response.