

EXPERIENȚA CLINICII DE HEMATOLOGIE DIN CRAIOVA ÎN TRATAMENTUL LEUCEMIEI GRANULOCITARE CRONICE CU IFN-ALFA 2 b (INTRON A)

G.D. Găman*, Amelia Găman*, C. Stancu*, Ionela Rotaru*, Alina Tănase*

REZUMAT

Pe un lot de 11 bolnavi cu leucemie granulocitară cronică tratamentul cu intrare a determinat: 8 remisiuni parțiale clinice (fază acută), 2 remisiuni minime (fază accelerată) și 1 remisiune minimă (fază blastică).

Cuvinte cheie: leucemie granulocitonică, inițiere.

ABSTRACT

The experience of the haematology Clinic from Craiova on the treatment of C.M.L. with IFN-ALFA 2 b (INTRON A)

The treatment with Intron A has determined in 11 CML-patients: 8 partial remission (acute phase), 2 minimal remissions (accelerated phase) and 1 minimal remission (blastic phase).

Key words: CML, Intron A.

Introducere

Primele studii referitoare la rezultatele tratamentului cu interferon (IFN) în leucemia granulocitară cronică datează din 1981 (Finlanda, IFN parțial purificat).

Între 1984 - 1987 au fost efectuate studii care au arătat rezultatele obținute în aceeași boală cu IFN-alfa 2 a (ROFFERON - Roche). Aceste rezultate au confirmat rezultatele obținute cu IFN parțial purificat, 45% dintre pacienți dezvoltând răspunsuri citogenetice complete, prin utilizarea unei doze de 9 x 10,6 UI/zi IFN - alfa 2 a, rezultate superioare fiind obținute cu doze mai mici, de ordinul 5 x 10,6 UI/zi.

Actualmente, în terapia leucemiei granulocitare cronice (LGC) sunt utilizați interferonii recombinanți.

Intervenția interferonilor în replicarea protooncogenelor, a proteinelor nucleare și citoplasmice, a markerilor de

suprafață și în restabilirea relațiilor dintre celulele sușe și celulele stromale, ca și între limfocitele T și celulele sușe este binecunoscută.

Avantajele utilizării interferonilor în terapia LGC constau în:

- posibilitatea obținerii unor remisiuni complete, inclusiv citogenetice;
- prelungirea duratei medii de supraviețuire;
- în cazurile de LGC tratate cu IFN, transformarea acută se face mai ales sub formă de LAL, deci mai ușor de tratat;
- posibilitatea prelungirii remisiunilor obținute cu busulfan;
- posibilitatea prevenirii recăderilor după transplantul de măduvă osoasă la pacienții tratați cu IFN;

Rata remisiunilor complete după IFN-alfa 2 b este de 75%, 33% dintre aceștia dezvoltând și remisiuni citogenetice.

Tabel 1

Rezultatele obținute în terapia cu interferon - alfa 2 b în tratamentul leucemiei granulocitare cronice. Studii multicentrice europene și americane - 1990 - 1995

Tipul de IFN utilizat	Numărul de pacienți	Remisiune completă	Remisiune parțială	Remisiune citogenetică	
IFN-alfa 2a	17	76	6	35	Finlanda
IFN-alfa parțial purificat	27	74	15	26	Franța
IFN-alfa parțial purificat	51	70	10	39	Franța
IFN-alfa 2b	27	37	22	18	Germania
IFN-alfa parțial purificat sau IFN-alfa 2a	96	73		19	Marea Britanie
IFN-alfa2a	218			33	Marea Britanie
IFN-gama	26	26	15	19	S.U.A.
IFN-gama	16	56		6	S.U.A.

Studii recente evaluează rezultatele obținute prin combinația IFN-alfa 2 b cu IFN-gama în terapia fazei cronice de boală.

Kantarjian asociază INTRON A (IFN-alfa 2b) curei citostatice de tip DOAP (DAUNORUBICINĂ + VINCISTINĂ + ARA-C + PREDNISON). Doza utilizată este de 3 - 9 x 10,6

UI/zi, administrat subcutanat.

Prin combinația IFN-alfa 2b+ Hidroxiuree + ARA-C (CYTOSAR) rata răspunsurilor citogenetice este cert semnificativă (1).

Ca tratament de inducție, IFN-alfa 2 b este utilizat în doză de 4 - 5 x 10,6 UI/m², subcutanat, zilnic, menținerea

* Dr. G.D. Găman, Amelia Găman, Ionela Rotaru, Alina Tănase - Clinica de Hematologie Craiova

remisiunii realizându-se cu doze de 4 - 5 x 10,6 UI/m², subcutanat, administrat de trei ori săptămânal.

În faza accelerată și blastică de boală, răspunsurile la IFN-alfa 2 b în monoterapie par ne semnificative (4). Studii recente încearcă evaluarea rezultatelor fie după asocierea IFN-alfa 2 b+ polichimioterapie fie numai după utilizarea interferonilor (5).

Obiective

Pornind de la aceste date teoretice ca și după analiza unor studii multicentrice actuale (1, 5, 6), am încercat evaluarea rezultatelor obținute la 11 pacienți cu LGC tratați de noi cu IFN-alfa 2 b (INTRON A - SCHERING PLOUGH), în perioada 1990 - 1998.

Material și metodă

Toți cei 11 pacienți au fost tratați cu preparatul INTRON A (IFN-alfa 2 b, SCHERING-PLOUGH).

Durata medie a administrării a fost de 14 luni.

Remisiunea completă inițială (clinică) a fost obținută cu hidroxiurea (5 pacienți), menținerea remisiunii obținându-se cu IFN-alfa 2 b, în doze de 3 x 10,6 UI x 3 administrări săptămânal pe cale subcutanată.

La 6 pacienți, remisiunea completă inițială (clinică), a fost obținută cu IFN-alfa 2 b (INTRON A), remisiunea completă fiind menținută cu aceleași doze de 3 x 10,6 UI x 3 administrări săptămânal pe cale subcutanată.

La 2 dintre pacienții noștri, boala se află în fază accelerată, procentul mediu de blasti în măduva osoasă hematogenă fiind de 48% (mieloblasti + promielocite).

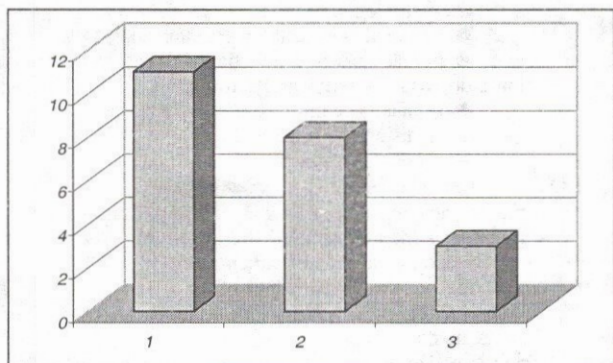
Un singur pacient la care se produsese transformarea acută (LAM 4 - mieloblasti în măduva osoasă hematogenă > 70%), a fost tratat cu combinația CYTOSAR 20 mg la 12 ore, subcutanat + IFN-alfa 2 b, 3 x 10,6 UI x 3 administrări săptămânal, subcutanat, timp de o lună.

Rezultate

Pentru compararea datelor am avut un lot martor de 11 bolnavi tratați numai cu hidroxiurea (lot B).

Au fost obținute următoarele rezultate:

- 8 remisiuni parțiale clinice la pacienții cu LGC în fază cronică;



- 2 remisiuni minime la pacienții aflați în fază accelerată;

- 1 remisiune minimă la pacientul cu fază blastică de boală.

Evaluarea rezultatelor

Prin *remisiune completă* noi înțelegem răspuns citogenetic (care nu a putut fi evaluat în niciunul din cazurile noastre).

Prin *remisiune parțială* înțelegem dispariția simptomatologiei clinice, dispariția splenomegaliei, scăderea sumei mieloblasti + promielocite < 30% în sângele periferic și măduva osoasă hematogenă.

Prin *remisiune medulară* înțelegem ameliorarea simptomatologiei clinice, scăderea volumului splenomegaliei (<50%), scăderea procentului blastiilor în sângele periferic sub 30% și în măduva osoasă hematogenă sub 40%.

Concluzii

1. Rezultatele obținute au fost satisfăcătoare (8 remisiuni parțiale și 3 remisiuni medulare - în fazele accelerată și blastică).

2. Nu putem aprecia impactul asupra duratei medii de supraviețuire deoarece doar 4 dintre pacienți au decedat, durata medie de viață la acești pacienți fiind de 51 de luni.

3. Faza accelerată și faza blastică au apărut la 3 pacienți, anterior tratați cu hidroxiuree. Calitatea vieții s-a îmbunătățit net la toți cei 3 pacienți în remisiune medulară, dipărând majoritatea simptomelor clinice, scăzând dimensiunile splenomegaliei.

4. Numărul blastiilor (mieloblasti + promielocite) a scăzut semnificativ în sângele periferic și măduva osoasă hematogenă.

5. Prin continuarea terapiei cu IFN-alfa 2 b (INTRON A) pe o perioadă ce depășește 12 luni, cresc șansele obținerii unei remisiuni complete, chiar citogenetice, iar în cazul obținerii unor remisiuni parțiale, calitatea vieții bolnavilor se ameliorează semnificativ.

6. Durata medie de supraviețuire a fost de 51 de luni la cei 4 pacienți decedați față de lotul martor la care durata medie de supraviețuire a fost de 37 de luni (lot B). Diferențele au fost statistic semnificative ($p < 0,001$).

BIBLIOGRAFIE

1. **Cirelli R., Reich S.D.:** IFN - alfa 2 b în mieloproliferative disorders, *Clinical Immunotherapeutics*, 1995, vol. 3, nr. 1, 63 - 68.
2. **Găman G., Găman A.:** Leucemiile, *Editura Didactică și Pedagogică, București*, 1997.
3. **Silver R.T., Reich S.D.:** Gama IFN has activity in treating CML, *Blood* 1997, 68, suppl. I, 232A
4. **Talpaz M.:** Hematologic remission and cytogenetic improvement induced by recombinant human IFN-alfa 2 b in CML, *N. Engl. J. Med.* 1996, 314, 1065 - 1069.
5. **Talpaz M., Kantarjian H.:** IFN-alfa 2 b produces sustained cytogenetic responses in CML, Ph1 - positive patients, *Ann. Intern. Med.* 1991, 14, 532 - 538.
6. **The Italian Cooperative Study Group on CML:** IFN-alfa 2 b as compared with conventional chemotherapy for the treatment of CML, *N. Engl. J. Med.* 1994, 330, 820 - 825.