

# EXPERIENȚA CLINICII DE HEMATOLOGIE DIN CRAIOVA ÎN TRATAMENTUL HAIRY CELL LEUKEMIA CU INTERFERON ALFA 2 b (INTRON a)

G.D. Găman\*, Amelia Găman\*, Alina Tănase\*, Ionela Rotaru\*

## REZUMAT

Sunt prezentate rezultatele obținute cu Intron A (5 bolnavi) comparativ cu chimioterapie și splinectomie (6 bolnavi) în Hairy Cell leukemia.

**Cuvinte cheie:** Hairy cell leukemia, Intron A

## ABSTRACT

**The experience of the haematology Clinic from Craiova on the treatment of the Hairy Cell Leukemia with IFN-ALFA 2 b (INTRON A)**

The authors are presenting the results of the treatment with Intron A (5 patients) in comparison with the chemotherapy and splenectomy (6 patients) in hairy cell leukemia.

**Key words:** Hairy cell leukemia, Intron A.

## Introducere

Interferonii, naturali sau recombinanți intervin în modularea și diferențierea celulară, în depresia oncogenelor și au efect antiproliferativ. Acțiunea antitumorală a Interferonilor s-ar explica prin creșterea funcțiilor imune, inhibarea angiogenezei, determinarea unor alterări biochimice și a unor modificări în recunoașterea antigenelor tumorale.

Interferonii scad numărul limfocitelor totale și numărul celulelor dependente de anticorpi determinând o scădere a răspunsului antiproliferativ la mitogeni.

Efectul citotoxic direct asupra celulelor neoplazice este mai mare pentru Interferon alfa-2 b (Intron A) decât pentru Interferon alfa 2a (Rofferon) sau gama Interferon.

Interferonii acționează asupra genomului celular prin inducția diferențierii celulelor tumorale sau prin supresia neletală a caracterelor sale fenotipice maligne: reglarea transcripțională și post transcripțională a ARN mesager și sinteza proteică sunt complet alterate de Interferoni, în celulele "țintă" producându-se protein-kinaze și 2,5 A sintetaza.

În Hairy Cell Leukemia există o buclă de autostimulare a celulelor hairy prin BCGF secretat de aceste celule. Tratamentul cu Interferon alfa inhibă această stimulare. Acest efect sugerează un mecanism antiproliferativ direct al interferonului alfa asupra celulelor hairy "in vivo".

O astfel de concluzie incită la inițierea unei terapii prelungite cu doze mici de interferon alfa, în scopul obținerii unui efect substitutiv la acești pacienți la care, există probabil un deficit de producție al interferonului endogen.

## Obiectivele studiului

Pornind de la aceste date teoretice și de la rezultatele benefice obținute în ultimii zece ani în tratamentul Hairy Cell Leukemia cu Interferon alfa 2b, am încercat evaluarea rezultatelor terapiei cu interferon alfa 2b (Intron A - Schering Plough) obținute la 11 pacienți cu Hairy Cell Leukemia tratați în perioada 1990 - 1997.

## Material și metodă

Cei 11 pacienți au fost împărțiți în două loturi:

- lotul A: 6 pacienți care primiseră terapii anterioare în urma cărora recăzuseră (chimioterapie, splenectomie sau ambele).
- lotul B: 5 pacienți la care Interferonul alfa 2b a constituit unicul tratament.

Protocolul utilizat a fost Intron A - Schering Plough - 3 x 10<sup>6</sup> U.I. administrat subcutanat de trei ori pe săptămână.

Rezultatele obținute au fost evaluate după criteriile Catovsky.

### LOT A - caracteristici

- număr pacienți = 6
- tratament - chimioterapie = 3 pacienți
- splenectomie = 3 pacienți
- repartitia pe sexe: - bărbați = 4
- femei = 2
- vârsta medie = 48,4 ani
- vârste extreme = 42 - 59 ani
- valori mediane
  - hemoglobina înainte de aplicarea Interferonului = 8,7 g%
  - număr leucocite = 2660/mm<sup>3</sup>
  - număr polimorfonucleare = 1700/mm<sup>3</sup>
  - număr trombocite = 45.000/mm<sup>3</sup>
  - număr celule hairy în sângele periferic = 42%
  - număr celule hairy în măduva osoasă hematogenă = 75%
  - numărul necesităților transfuzionale = 7
  - număr episoade infecțioase = 18
- tipuri de răspuns (criteriile Catovsky):
  - remisiune completă = 0
  - remisiune parțială = 6
  - remisiune minoră = 0

### LOT B - caracteristici

- număr pacienți = 5
- tratament - Interferon alfa 2 b (Intron A) - 3 x 10<sup>6</sup> U.I. x 3/săptămână, injecții subcutanate
- repartitia pe sexe: - bărbați = 3
- femei = 2
- vârsta medie = 56,6 ani
- valori mediane
  - hemoglobina = 7,2 g%
  - număr leucocite = 2100/mm<sup>3</sup>
  - număr polimorfonucleare = 680/mm<sup>3</sup>

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

- număr trombocite = 55.000/mm<sup>3</sup>
  - număr celule hairy în sângele periferic = 38%
  - număr celule hairy în măduva osoasă hematogenă = 70%
  - numărul necesităților transfuzionale = 11
  - număr episoade infecțioase = 18
- tipuri de răspuns (criteriile Catovsky):
- remisiune completă = 0
  - remisiune parțială = 5
  - remisiune minoră = 0

## Rezultate

Evoluția parametrilor: hemoglobina (grad anemie), numărul de leucocite, numărul de trombocite, numărul de polimorfonucleare în sângele periferic, numărul celulelor hairy în sângele periferic, numărul celulelor hairy în măduva osoasă hematogenă, numărul necesităților transfuzionale, numărul episoadelor infecțioase la 6, 12, 18, 24 de luni de inițierea terapiei au fost comparate pentru loturile A și B (tabelele I și II).

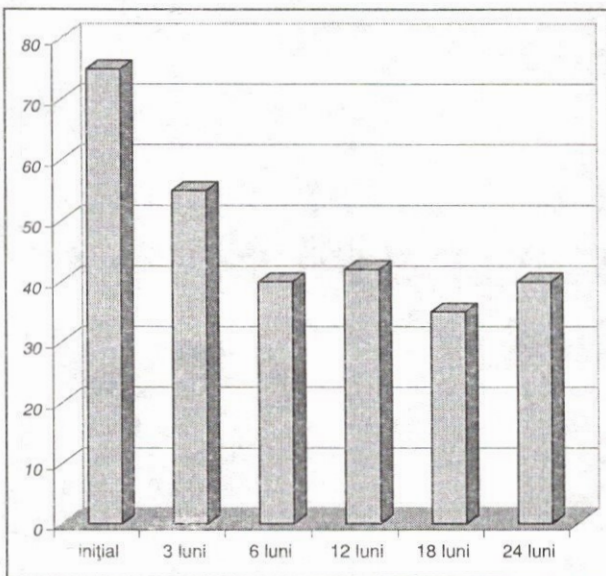
**Tabelul nr. I:**

LOT A	inițial	3 luni	6 luni	12 luni	18 luni	24 luni
Hemoglobina g%	8,7	11,2	12,4	12,6	12,4	12,8
Nr. leucocite/mm <sup>3</sup>	2660	2800	3200	5600	7200	7600
Nr. trombocite/mm <sup>3</sup>	45.000	60.000	80.000	90.000	160.000	170.000
Nr. polimorfonucleare/mm <sup>3</sup>	1.700	780	1.200	1.650	2.100	2.400
Celule hairy in sg. perif./mm <sup>3</sup>	42	19	15	0	0	0
Celule hairy in M.O. hemat.	75%	55%	40%	42%	35%	40%
Necesități transfuzionale	7	3	0	0	0	0
Episoade infecțioase	18	0	0	0	0	0

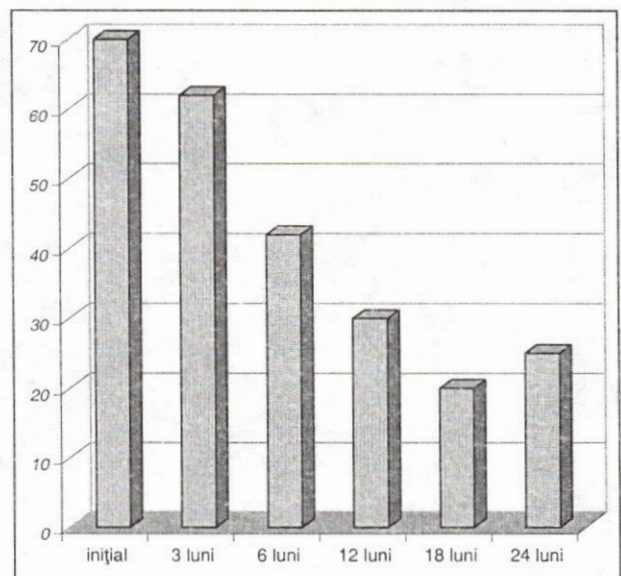
**Tabelul nr. II**

LOT B	inițial	3 luni	6 luni	12 luni	18 luni	24 luni
Hemoglobina g%	7,2	10,1	11,6	12,8	13	13,2
Nr. leucocite/mm <sup>3</sup>	2.100	2.400	3.100	5.600	6.100	6.400
Nr. trombocite/mm <sup>3</sup>	55.000	70.000	85.000	95.000	155.000	165.000
Nr. polimorfonucleare/mm <sup>3</sup>	680	790	1.330	1.640	2.200	2.600
Celule hairy in sg. perif./mm <sup>3</sup>	38	35	13	0	0	0
Celule hairy in M.O. hemat.	70%	62%	41%	30%	20%	25%
Necesități transfuzionale	11	3	0	0	0	0
Episoade infecțioase	18	1	0	1	0	0

Lot A



Lot B



**Fig. 1 și 2 - Evoluția comparativă a numărului de celule hairy în măduva osoasă hematogenă la 3, 6, 12, 18, 24 de luni de tratament**

## Evaluarea rezultatelor

Pacienții celor două loturi au fost tratați pe o perioadă de 24 de luni cu Interferon alfa-2b, urmărindu-se cele opt constante care par să aibă semnificație în evoluția bolnavilor cu Hairy Cell Leukemia: la 3, 6, 12, 18, 24 de luni de la inițierea terapiei.

S-au calculat media pentru fiecare lot, procentul de dispersie simplă a lotului, calculându-se și intervalul de încredere în care se poate găsi valoarea variației fiecărui parametru  $F = M \pm 2 \times S_n/n$ , cu un coeficient de încredere de 95% (în 95% din cazuri, sigur evoluția fiecărui parametru este o valoare din intervalul de încredere).

## Concluzii

1. În urma tratamentului cu Interferon alfa-2b (Intron A) pe o perioadă de 24 de luni s-au obținut 11 remisiuni parțiale (Catovsky).

2. La întreruperea tratamentului cu Interferon se produce recăderea, în cel mult 6 luni (remisiune parțială transformată în remisiune minoră). La reluarea terapiei cu Interferon alfa-2b se obține același răspuns (remisiune parțială), utilizându-se aceeași schemă terapeutică.

3. După Interferon alfa-2b, ordinea ameliorării citopeniilor a fost: hemoglobină, număr trombocite, număr polimorfonucleare.

4. Numărul celulelor hairy în sângele periferic scade semnificativ deși măduva osoasă hematogenă rămâne infiltrată.

5. Remisiunea parțială a fost obținută la 11 pacienți la intervale cuprinse între 6 și 12 luni de tratament.

6. Numărul episoadelor infecțioase a scăzut semnificativ după primele 3 luni de tratament, fiind statistic corelată cu creșterea numărului de polimorfonucleare. Necesitățile transfuzionale dispar după aceeași perioadă terapeutică. Numărul necesităților transfuzionale scade statistic corelat cu ameliorarea citopeniilor.

7. Nu se remarcă răspunsuri semnificativ diferite cu Interferon alfa-2b la pacienții supuși anterior altor tipuri de terapie (chimioterapie sau splenectomie), la aceștia obținându-se de asemenea remisiuni parțiale, menținute atât timp cât nu se întrerupe tratamentul cu Interferon alfa-2b (Intron A).

## BIBLIOGRAFIE

1. **Burthem J.:** The function of C-FMS in Hairy Cell Leukemia, *Year book of Hematology* 10th, p. 284 - 285, 1996

2. **Găman G.D.:** Evaluarea factorilor de prognostic in Hairy Cell Leukemia, *Teză de doctorat, Academia de Științe Medicale, București*, 1994

3. **Găman G.D., Amelia Găman:** Leucemiile, *Editura Didactică și Pedagogică, București*, pag. 145 - 150, 1997

4. **Kampmeier P.:** Increased incidence of second neoplasms in patients treated with IFN-alfa 2b for Hairy Cell Leukemia, *Blood* 83 - 2931 - 2938, 1994

5. **Keating M.J.:** Purine analogues in Chronic Lymphoproliferative disorders", *Meet the expert sessions of the second EHA*, 28 - 31, 1996

6. **Tyring S.K., Cirelli R.:** Major Therapeutic Uses of Interferons, *Clinical Immunotherapeutics*, vol. 3, nr. 1, 45 - 46, 1997