

Hematoloji

İnterferonlar ve Klinik Kullanım Alanları

Prof.Dr. Orhan S.ŞARDAŞ*
Dr.Erdem DİKER**
Dr Kenan ATEŞ**

İnterferonlar ve Klinik Kullanım Alanları

İnterferon (IFN) 1957 yılında viral interferansı araştıran iki İngiliz bilim adamı tarafından keşfedilmiştir. Bu keşifle yapılan tanımlamaya göre interferon viral enfeksiyona yanıt olarak hücreler tarafından oluşturulan ve aynı türdeki diğer hücreleri bir dizi virustan koruyan bir faktördür (1,2). Bu keşiften sonra üretim ve saflaştırma ile ilgili sorunlar yüzünden konuyla ilgili fazla çalışma yapılmamıştır. 1980'li yılların başlarında rekombinant DNA teknolojisinin gelişmesiyle klinik çalışmalarda kullanılabilecek miktarlarda IFN elde edilmeye başlanmıştır (2).

İnterferon Tipleri

Bu gün için bilinen üç interferon tipi vardır. Bunlar alfa (a), beta(P) ve gamma (t) interferonlardır (1,2). Alfa interferon (IFN-a) genleri 9. kromozom üzerinde yerleşmiştir ve en az 15 fonksiyonel proteini kodlayan 23 ayrı gen vardır. Beta interferon (IFN-P) için ise tek gen vardır ve IFN a genine yakın yerleşmiştir. Gamma interferon (IFN-t) için de tek gen vardır ve bu gen 12. kromozom üzerindedir (2).

IFN a genellikle virüsle karşılaşmış lökositler tarafından yapılır. Saflaştırılmış IFN a 15.000 ve 21.000 dalton molekül ağırlığında olan iki komponent içerir. Tamamen protein yapısındadır, karbonhidrat içermez (1). Birçok IFN-a'nın varlığının nedeni ise belli değildir. Bugüne kadar üç IFN a subtipi (a-2a,

a-2b ve a-2c) izole edilmiş, saflaştırılmış ve klinik çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır (3).

IFN p ise bir glikoproteindir. Özellikle fibroblastlar tarafından yapılır. Bu interferonlar için olağan indükleyiciler virüsler, bakteriler ve çift iplikçikli RNA'dır(1,2).

IFN-r'da bir glikoproteindir. Uyarılmış T lefositleri tarafından yapılır. IFN r immun yanıtta daha yaygın rolüne uygun olarak mitojenler ve antijenlerce aktive olur (1,3). Bu interferon immun yanıtın kontrolünde daha **merkezi** bir rol oynar. **IFN-Tmakrofaj** aktive edici bir faktördür ve T 11 hücre yanıtlarını modüle eder. Ayrıca diğer interferonlardan farklı olarak Class II antijenlerinin ekspresyonunu artırır (2).

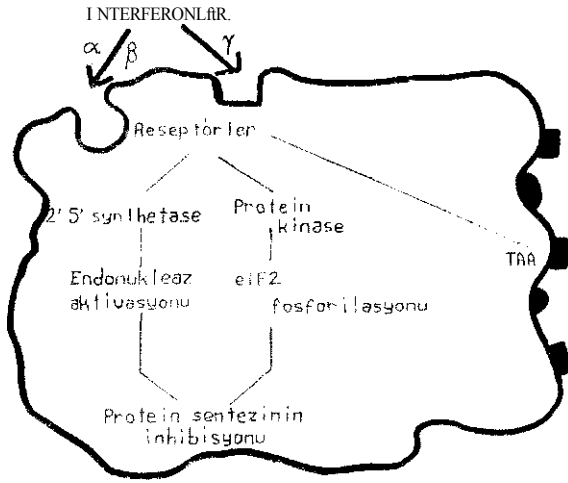
IFN a ve p aside dirençlidirler ve Tin I .''N olarak adlandırılırlar. IFN r aside duyarlıdır ve Tip II IFN olarak adlandırılır (4).

İnterferonların Etki Mekanizmaları

İnterferonlar hücreler üzerinde etkilerini gösterebilmek için spesifik reseptörler ile birleşmek zorundadırlar. Vücutta yaygın şekilde dağılan birbirinden farklı **iki** tip interferon reseptörü vardır (2). İFN-a ve IFN-p reseptörleri aynıdır, **IFN-t** ise farklı bir reseptöre bağlanır (2). İnterferonlar reseptöre bağlandıktan sonra olan olaylar konusunda çok fazla bilgi yoktur. Fakat IFN-reseptör kompleksinin ds RNA (çift iplikçikli RNA) varlığında "protein kinase" ve "5' oligoadenylate synthetase" oluşumunu arttırdığı bilinmektedir. Protein kinaz, eIF2'i (ökaryotik hücrelerde protein sentezini başlatan bir faktör) fosforilleyerek protein sentezini durdurur. "2'-5* oligoadenylate synthetase" ise viral DNA'nın yıkımına ne-

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Onkoloji BD, ANKARA

**Ankara Üniversitesi İç Hastalıkları ABD, ANKARA



Şekil 1. İnterferon reseptörleri ve interferonun hücre içindeki etki mekanizması. Görüldüğü gibi interferon reseptör kompleksi endonükleaz aktivasyonuna ve eIF2 fosforitasyonuna neden olan enzimleri aktive ederek protein sentezini baskılanmaktadır. (TAA: Tumor Associated Antigens)

den olan bir takımı "endonuclease" ile aktive eder (Şekil 1). Sonuçta her iki mekanizma ile protein sentezi azalır ve antiviral etki ortaya çıkar. İnterferonlar diğer taraftan konak antijenlerinin (örneğin HLA Class I ve II) membrandaki düzeyini artırırlar. Böylece immün sistemin virüs ile infekte olmuş anormal hücreyi tanınması kolaylaşır (2,4,5).

İnterferonların Biyolojik Etkileri

İnterferonların biyolojik etkileri beş grupta incelenebilir. Bunlar,

1. Antiviral etkiler
2. Antiproliferatif etkiler
3. İmmunomodilatör etkiler
4. Onkogen ekspresyonu üzerine etkileri
5. Fenotipik ekspresyon üzerine etkilerdir.

Antiviral Etkiler

Yapılan çalışmalarda daha önce infekte olmamış bir hücrenin, interferon varlığında, virüslere maruz kaldığında asla infekte olmayacağı gösterilmiştir. Hücre infekte olduğunda bir takım interferon genleri aktive olur, interferon yapılır ve bu interferon komşu hücredeki reseptöre bağlanır. Böylece bu hücrelerde yukarıda anlatılan mekanizmalarla virüs proteinlerinin ve genetik materyalinin sentezi önlenir (4,5).

Antiproliferatif Etkileri

İnterferonlar hem normal, hem de malign hücrelerde antiproliferatif etki gösterirler. GI fazında

RNA sentezini baskırlar. Antiproliferatif etkileri interferon kullanımı kesilince ortadan kalkar (6,7).

İmmunomodilatör Etkileri

İnterferonların immün sistem fonksiyonunu değiştirmede önemli rolleri vardır. İnterferonlar NK hücrelerinin (Natural Killer) sitotoksik aktivitelerini artırırlar. Sitotoksik olmayan pre-NK hücreleri interferon aracılığı ile aktive olur ve sitotoksik hale geçer. Bu etki interferon kesilince ortadan kalkar. İnterferonun bu etkisi NK hücrelerince salınan interferon ve interlekin I-III ile de artış gösterir (8,9). Sonuçta antikora bağımlı selüler sitotoksite (ADCC) artmış olur.

İnterferonlar uygun şartlar altında antikor yapan hücrelerin oluşumunu ve immunglobulin yapımını artırırlar. Ancak tümör rejeksiyonunda antikörlerin direkt etkisi önemsiz olduğundan bu konu üzerinde fazla durulmamaktadır (11).

Ayrıca interferonlar tümör hücresi membran antijenlerinin ve/veya HLA'nın ekspresyonunu artırırlar. Böylece yabancı hücrenin tanınması ve yok edilmesi kolaylaşır (10,12).

Onkogen Ekspresyonu

Üzerine Etkileri

Onkogenler tüm hücrelerde bulunan ve çeşitli büyüme faktörleri ile reseptörleri aktive olduklarında normal çoğalma ve büyümeyi sağlarlar. Anormal aktivasyonları sonucunda malign transformasyon olur (13). Onkogenlerin anormal aktivasyonlarının olduğu durumlar kromozomal translokasyonlar, promotor insersiyonları, onkogen amplifikasyonu ve çeşitli nedenlerle (radyasyon, kimyasal etkenler gibi) oluşan nokta mutasyonlarıdır. İşte interferonların bu onkogenlerin aktivasyonunu baskıladığı gösterilmiştir (14).

Fenotipik Ekspresyon

Üzerine Etkileri

İnterferonlar tümör hücrelerinde değişime uğramış fenotipi eski haline döndürebilirler. Bunun bir takım büyüme kontrol mekanizmaları üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir (15).

İnterferonun Klinik Kullanım

Dozları Ve Toksisiteleri

İnterferon 1957 yılında bulunmasına karşın üretimi ile ilgili sorunlar 1980'li yılların başında aşıldığından, faz I ve II çalışmaları da ancak 80'li yıllarda

Tablo 1. İnterferona bağlı yan etkiler ve görülme sıklığı

Yan etkiler	Sıklık (%)
Flu-like semptomlar	98
Bulantı	46
Kusma	29
Merkezi ve periferik sinir sistemi bozuklukları	34
Gastrointestinal belirtiler	27
Radyovasküler bozukluklar	14
Deri belirtileri	12
İnfeksiyonlar	7
Alopesi	4
Solumun sistemi bozuklukları	7
Kilo kaybı	4
Pıhtılaşma bozuklukları	3
Slomatit	3

Intron A Product Monograph, Data on File
Schering Plough Corporation Kenilworth, NJ 1986

başlamıştır. Başlangıçta doğal bir molekül olması nedeniyle toksik olmadığı düşünülmüştür. Ancak bugün tedavi edici dozlarda verilen interferon molekülünün toksik olduğu bilinmektedir (16). Bir interferon preparatının 867 hastada (malign ve non malign) 1 ila 200.000.000 ü/m² dozlarında, çeşitli sürelerde kullanılması sonucunda görülen yan etkiler Tablo 1'de gösterilmiştir. (17). Gerçekte IFN-a verilen hastaların hemen tamamında değişik şiddette, değişik zamanlarda bazı yan etkiler oluşmaktadır. Bunlar çoğunlukla doza bağlı, kolaylıkla geri dönen ve takiflaksi nedeniyle tolere edilebilen yan etkilerdir (16). Ateş, titreme, halsizlik, bulantı, kusma gibi belirtilerin olduğu "flu-like syndrome" doza bağlı, 4-12 saat süreli erken dönemde görülen bir yan etkidir. Semptomlar asetaminofen tedavisi ile kolaylıkla kontrol altına alınabilir (17). Geç dönemde (tedavinin 2-6. haftaları arası) görülen yan etkiler ise halsizlik, yorgunluk, anoreksi, kas ağrıları, baş ağrısı ve alopesidir (17). Ayrıca IFN-a'nın hafif miyelosupresif etkisi vardır (17). Nadir olmakla beraber nötrofil lökositlerdeki azalmaya bağlı olarak bakteriyel infeksiyonlar artabilir (17). IFN-a tedavisi sırasında otoantikorlar ortaya çıkabilir fakat otoimmün hastalıklar nadirdir. Otoimmün hastalıklar arasında en sık olarak tirodit görülür (17). Interferon tedavisi sırasında düşük doz kullananların %2-5'inde, yüksek doz kullananların % 10-20'sinde karaciğer enzimleri yükselir (16). IFN-a tedavisinde görülebilen psikiyatrik yan etkiler ise irritabilite, anksiyete, depresyon ve deliriumdur (17). Yukarıda belirtilen yan etkilerin

çoğunda tedavinin kesilme indikasyonu yoktur. Doz azaltılması çoğunlukla yeterlidir.

İnterferonların Klinik Kullanımı

İnterferonlar özellikle 80'li yılların başından itibaren çeşitli malignite ve malignite dışı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Önceleri küçük hasta gruplarında deneme amacıyla kullanılırken son yıllarda daha büyük hasta grupları üzerinde kontrollü, randomize çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Böylece interferonların standart tedavi yöntemlerine göre gerçek yerini belirlemek mümkün olacaktır.

Hairy Celi Lösemi

Hairy celi lösemi, tüm lösemilerin %2'sini oluşturan kronik lenfoproliferatif bir hastalıktır. Ortalama başlangıç yaşı 50 olan bu hastalık erkeklerde daha sıktır. Sitoplazmik çıkıntılar içeren lösemik hücreler kemik iliği ve kanda bulunur. Çeşitli derecelerde splenomegali, anemi, trombositopeni ve granülositopeni vardır. Lösemik hücrelerde tartarat rezistan asit fosfataz izoenzimi bulunmaktadır. Bu enzimin sitokimyasal olarak gösterilmesi ile tanı konur (18,19).

Tablo2. Hairy celi lösemide interferon tedavisine başlama kriterleri

Progresif hastalık
Anemi, trombositopeni, lökopeni ve kemik iliği tutulumu olması
Yaşam süresi beklentisinin 3 aydan fazla olması
F.COG performans statüsünün 0,1,2, veya 3 olması
Yeterli karaciğer ve böbrek fonksiyonu olması.

Tablo3. Hairy cel lösemide interferon tedavisine cevap kriterleri

	Kemik iliği	Periferik kan
Komplet remisyon	Hairy cell'ler %5'den az Normal selnlarite olmaması	Normal Kan değerleri ve hairy ecirlerin
Parsiyel remisyon (PR)		
Patolojik	Hairy celi lerde %50'den fazla azalma	3 hematolojik parametrenin normalleşmesi
Hematolojik		hematolojik parametrenin normalleşmesi
Minör cevap (MR)		hematolojik parametrenin normalleşmesi

Hairy celi lösemide standart tedavi splenektomidir. Ancak splenektomi sonrasında da hastalık ilerlemeye devam eder. Kemoterapi ise anemi ve trombositopeniyi düzeltirken nötropeni üzerine etkisi azdır. Dolayısıyla bu hastalarda infeksiyon riski yüksektir (20).

Hairy celi lösemi tedavisinde interferonun kullanıldığı çok merkezli çalışmanın sonuçları 1986 yılında yayınlanmıştır. Bu çalışmada rekombinant IFN-a2b 2 MU/m² (SC) dozunda, haftada 3 gün ve en az 6 ay süreyle verilmiştir. İnterferon tedavisine başlama ve cevap kriterleri Tablo 2-3'de verilmiştir. Çalışmada cevabın değerlendirildiği hastaların %4'ünde komplet cevap (CR), %70'inde parsiyel cevap (PR), %11'inde minör cevap (MR) alınmış, %8 olgu ise tedaviye cevap vermemiştir. %6 olguda erken ölüm bildirilmiştir. Kemik iliği hiperselülaritesinin ve hairy celi infiltrasyonunun maksimum azalmayı 8-10 ay arasında gösterdiği ve hastalığın erken döneminde yapılan tedavinin daha iyi sonuç verdiği ortaya konmuştur (20).

Yapılan çalışmalarda hairy celi lösemide interferon tedavisine %70-80 oranında cevap alındığı bildirilmektedir (20-23). Burada interferonun olumlu etkisini differansiasyonu sağlayarak gösterdiği düşünülmektedir (24).

Bugün için hairy celi lösemide interferon tedavisinin birinci basamak tedavi seçeneği veya splenektomiden sonra uygulanacak ilk tedavi seçeneği olduğu kabul edilmektedir. Ancak tedavi süresi tam kesinleşmemiştir. Altı ay veya bir yıldan sonraki tedavinin ek yarar sağlamayacağı düşünülmektedir (25-27).

Kronik Miyelositer Lösemi

Kronik miyelositer lösemi (KML) kemik iliği ve periferik kanda miyeloid hücrelerin birikimi ile karakterizedir. Anormal "stem celi" proliferasyonu nedeniyle normal hematopoez inhibe olur. Bu hastalıkta kemik iliğindeki hücrelerin %90'mda Philadelphia (Ph) kromozomu olarak adlandırılan kromozom anomalisi vardır. Hastalık yaklaşık 3 yıl süren kronik faz ve 3-6 ay içinde ölümle sonuçlanan blastik faz olarak iki faza ayrılır (27,28).

KML'de interferonun antiproliferatif etkilerinin araştırıldığı ilk çalışma 1983 yılında yayınlanmıştır. Bu çalışmada KML'nin kronik fazında interferon verilen 7 hastanın 5'inde yeterli sitoredüksiyon sağlanmıştır (29). 1987'de Talpaz ve arkadaşlarının kronik fazdaki 51 KML'li hasta üzerinde yaptıkları çalışmada %71 oranında komplet hematolojik cevap alınmıştır. Cevap kriterleri Tablo 4'de verilmiştir. Olguların %56'sında Ph kromozomu suprese ol-

Tablo4. KML'de interferon tedavisine cevap kriterleri

Komplet hematolojik cevap (CHR)	Periferik karı bulgularının normale dönmesi Hastalık belirti ve bulgularının kaybolması (Kemik iliğinde Ph kromozomu pozitif hücreler kaybolmaz)
Parsiyel hematolojik cevap (PHR)	Lökosit ve trombosit sayısının %50'den fazla azalması Splenomegalinin %50'den fazla küçülmesi
Komplet remisyon (CR)	Hematolojik ve klinik remisyon olması Kemik iliğinde Ph kromozomu pozitif olan hücrelerin tamamen ortadan kalkması
Minör silogenetik cevap (MCR)	Ph negatif hücrelerin %25'den az olması
İnkomplet silogenetik cevap (İCR)	Ph negatif hücreler %25-99 arasında
Komplet silogenetik cevap (CCR)	Ph negatif hücreler %100

muştur. Cevap alınanlarda 3 yıllık yaşam %94, cevap alınmayanlarda ise %45'dir (30). Yapılan çeşitli çalışmalarda kronik fazda interferon (insan veya rekombinant) verilen KML'li olgularda komplet hematolojik cevap oranı %56-71 arasında, Ph kromozomunun sınırsız oranı %34-44 arasında değişmektedir (30-33). CALGB (Cancer and Leukemia Group B) çalışmasında ise olguların %27'sinde yaklaşık 3,4 ay içinde komplet hematolojik cevap alınmıştır (28).

Kantarjian ve Talpaz'm çeşitli çalışmalar ışığında yaptığı değerlendirmeye göre KML'de interferon tedavisine iyi cevabın beklendiği durumlar şöyledir,

— Düşük riskli hastalık olması

—• KML'nin erken devrelerinde (tanıdan sonraki ilk 12 ayda) tedavi yapılması (erken kronik fazda komplet hematolojik cevap oranı %73-87 arasında değişmektedir)

— Daha önce tedavi verilmemiş olması

— Yüksek doz şemalarının uygulanması (5MU/m²/gün gibi) (34)

Tedaviye iyi cevap alınamamasına neden olan durumlar ise,

—Geç kronik fazda (tanıdan sonraki ilk 12 aydan sonra tedavi verilmesi)

—Akselere veya blastik fazda tedavi verilmesidir (bu durumda komplet cevap oranı % 10-30) (34)

Yukarıda belirtilen çalışmalarda kullanılan interferon dozu ve süresi bazı farklılıklar göstermektedir. Genellikle 3-10 MU/m² dozları, subkütan olarak

günlük veya haftada 3 kez olmak üzere ve genellikle 8 haftadan uzun verilmiştir.

KML'de interferon tedavisi ile ilgili çalışmaların çoğu rekombinat IFN-a ile yapılmıştır. Son yıllarda ilgi çeken bir başka konuda antiproliferatif özelliklerinin daha baskın olması nedeniyle rekombinant IFN- α 'nın KML'de kullanılmasıdır. İlk çalışmalardan başarılı sonuçlar alınmıştır. Ancak henüz IFN-T'nin terapötik değeri tam belirlenmemiştir. Burada ilginç olan konu da IFN-a tedavisine cevap vermeyen olguların bir kısmının IFN i'ya cevap vermesi, bazen de tersinin gerçekleşmesidir (28).

İnterferonun KML'de lökosit sayısının 2 katma çıkma süresini uzattığı gösterilmiştir. Buna göre interferon KML'de hastalığın seyrini değiştirmemekte fakat remisyon süresini uzatmaktadır. Ancak bu durumun kanıtlanması için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır (35).

Hodgkin Dışı Lenfoma

Hodgkin dışı lenfomalarda (HDL) interferon kullanımı ile ilgili ilk yayın 1978'de yapılmıştır. Otuz gün süreyle günde 2.5-5.0 MU interferon verilen 6 hastadan 3'ünde hastalıkta gerileme tespit edilmiştir (36). Rekombinant IFN-a kullanılarak yapılan çalışmalarda "low-grade" lenfomalarda %30-40 oranında cevap alındığı bildirilmektedir. Daha önce tedavi verilmemiş olgularda bu oran daha da yüksek, olmaktadır, "Low-grade" lenfomalarda rekombinant IFN-a'nın kullanıldığı bazı çalışmalara ait bilgiler Tablo 5'de verilmiştir. "High-grade" lenfomalarda ise interferon tedavisine daha düşük oranda (0-15) cevap alınmaktadır (37-40).

Multipl Miyeloma

Multipl miyelomada (MM) standart tedavi seçeneği kemoterapötikler ve kortikosteroidlerdir. IFN-a ile yapılan tedavilerde ise % 15-25 oranında cevap alındığı bildirilmektedir (41,42). MM'de tedaviye cevap kriterleri Tablo 6'da gösterilmiştir. Daha önce tedavi edilmemiş olgularda cevap oranı %50'ye kadar yükselmekte buna karşılık kemoterapiye refrakter olgularda ise % 15'e kadar düşmektedir (43). Preliminer çalışmalara göre standart kemoterapiye IFN-a eklenmesi cevap oranında bir artışa yol açmaktadır (44). İdame tedavisinde interferon verilenlerde ise ortalama cevap süresinin uzadığı bildirilmektedir (44). Kemoterapi ile indüksiyon yapılan MM'li olgularda haftada 3 MU/m² (SC) verilen

Tablo 5. Hodgkin dışı Lenfoma tedavisinde IFN- α 'nın kullanıldığı bazı çalışmalarda IFN-a uygulama şekli ve alman cevaba ait bazı bilgiler

	Doz Veriliş yolu	Veriliş sıklığı (%)	CR (%)	PR (%)
Foon (37)	SO İM MU/m ²	3/hf	17	38
O.Connel (38)	12IM M U/m ²	3/hf9		45
Qesada (39)	2 30IM MU/m ²	Hc.rgün 12		24

CR: Komplet cevap
PR: Parsiyel cevap
IM: intramuskuler

Tablo 6. Multiple miyelomada tedavide kesin objektif cevap kriterleri.

M komponent düzeyinin tedavi öncesi düzeyinin %25'inin altına düşmesi
24 saatlik idrar globulininin tedavi öncesi düzeyinin %10'unun altına düşmesi
Litik lezyonların sayı ve büyüklüğünde artış olmaması
Senim kalsiyumunun normal olması
Normal iiumnglohulinlerde anlamlı artış olması (örneğin IgM> 2(X) ng/dl)
(M-komponent düzeyinde %25-50 arası düşme parsiyel cevap olarak kabul edilebilir)

Tablo 7. Bazı solid tümörlerde interferon tedavisine alınan cevap oranları

Tümör	Komplet veya parsiyel cevap oranı (%)
AİDS ilişkili	
Kaposi Sarkomu	30-40
Renal hücreli kanser	15-20
Malign melanom	10-15

idame interferon tedavisi ile ortalama cevap süresi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde uzatılmıştır (45).

Solid Tümörler

Solid tümörlerin interferonla tedavisi sonucunda alınan objektif cevap oranları hematolojik maligniteler ve lenfomalar kadar yüksek değildir. Bazı solid tümörlerde uygulanan interferon tedavisine alınan cevap oranları Tablo 7'de gösterilmiştir (44).

Solid tümörler arasında en yüz güldürücü sonuçlar -AİDS ilişkili Kaposi sarkomu bir kenara bırakılırsa- renal hücreli kanser ve malign melanomda alınmaktadır. Ancak hematolojik malignitelerle karşılaştırıldığında sonuçlar çok iyi değildir. Fakat unutulmaması gereken nokta bu kanserlere etkili, tatmin edici başka sistemik tedavi olanağında olmadığıdır.

Renal Hücreli Kanser

Renal hücreli kanser (RHK) her ne kadar rekabetçi bir tümörse de olguların %50'si tanı anında rezeksiyon sınırını aşmıştır. Ayrıca bu tümör radyoterapi ve kemoterapiye çok dirençlidir.

Yedi yüzden fazla RHK il hastada interferon tedavisinin denetildiği klinik çalışmalar sonucunda kümülatif objektif cevap oranları % 15-20 arasında bulunmuştur (44). Ancak çalışmalarda optimal doz şeması ve süresi belirlenmemiştir. Doksan yedi RHK hastada 2MU/m²/gün (SC) veya 30MU/m² (IV) 3 haftada bir 5 gün süreyle interferonun verildiği çok merkezli bir çalışmada ise objektif cevap oranı %7-10 olarak bulunmuştur (45). Daha önce nefektomi geçirmiş, kemik ve karaciğer metastazı olmayan, daha önce kemoterapi almamış, performans statüsü iyi olan hastalarda bu oran daha yüksek olmaktadır (46). Çeşitli çalışmalarda cevabın ortalama devam süresi 8-10 aydır (44).

Malign Melanoma

Regionel lenf bezlerine metastaz yapmış malign melanomada 5 yıllık yaşam şansı %20-25'dir. Başka bir ifade ile metastatik melanomalt hastalarda ortalama yaşam süresi 4-6 aydır (47). Malign melanomada tek ajanlı kemoterapiye yanıt % 15-25 arasında değişmektedir. Yanıtın ortalama devam süresi 3-6 aydır (47).

Bu tümörde interferon tedavisine cevap oranı yaklaşık %15 bulunmuştur (48,49). Ancak optimal tedavi konusunda görüş birliği yoktur. Haftada 3 gün 9-20 MU/m² dozlarda İM verilen interferonun uygun şema olduğu düşünülmektedir (44,48,49).

İnterferonların solid tümörlerde diğer kullanım alanları ise over kanserleri ve yüzeyel mesane kanserleridir. Over kanserinde intraperitoneal verilen interferon ve yüzeyel mesane kanserinde intravezikal

verilen interferon tedavilerine ait ilgi çekici sonuçlar bildirilmektedir (50,51).

Kronik Viral Hepatitler

Kronik B Hepatiti

Hepatit B virusu (HBV) kronik viral hepatitle- rin en önemli ve sık görülen nedenidir. Dünya nüfusunun yaklaşık %5'inin HBV ile kronik infekte olduğu düşünülmektedir. Bu hastaların çoğu kronik hepatitin yol açtığı siroz ve hepatoselüler kanser nedeniyle ölmektedir. Hastalığın 5 yıllık mortalitesi %25-50 civarındadır (52). Günümüzde hiç bir immunosupresif tedavi ve kortikosteroid tedavisinin hastalığın seyrini değiştirdiği gösterilmemiştir (53).

Kronik B hepatitinde IFN-a'nın kullanıldığı ilk çalışma 1976 yılında yayınlanmıştır. Viremik olgularda DNA polimeraz ve HBe Ag titrelerinin tedavi ile düştüğü bu çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca tedavinin 6 ay devam ettiği bir olguda HBeAg'tın kaybolduğu ve bir daha pozitifleşmediği tespit edilmiştir (54).

Rekombinant IFN-cc ile yapılan 150 olguyu içeren 14 çalışmanın (çoğu az sayıda olguyu içeren kontrolsüz çalışmalar) sonucunda kronik hepatit B'de replikasyon marker'ı olarak kabul edilen HBeAg'nin interferon tedavisi ile % 10-30 oranında kaybolduğu gösterilmiştir (HBsAg'nin değil) (55). Kalıcı HBe Ag negatifitesi 1 aydan kısa süre interferon verilirse % 11 oranında görülürken, 1-6 ay arasında interferon verilenlerde %34 oranında görülmektedir (55). 5-10 MU/günlük interferon dozlarının viral replikasyonu ortadan kaldırmada daha yüksek dozlar kadar etkili olduğu gösterilmiştir (56). Burada vurgulanması gereken nokta yıllık spontan HBe Ag serokonversiyon oranında (HBe Ag'nin kaybolması) %5-15 olduğudur (57). Fakat yapılan kontrollü çalışmalarda IFN tedavisi ile aktif virüs replikasyon markerlarının (DNA polimeraz ve HBe Ag) kontrol grubuna göre daha yüksek oranda kaybolduğu gösterilmiştir (58).

Sonuçta kronik B hepatitinde yapılan IFN tedavisi ile HBe Ag'i kaybolmakta, transaminaz düzeyleri düşmektedir. Bu durum bu gruptaki hastaların bir kısmının IFN tedavisinden yarar görebileceğini göstermektedir.

Kronik Non-A Non-B Hepatiti (Hepatitis C)

Sık görülen bir hepatit formudur ve tüm transfüzyon sonrası hepatitlerin %90'mı oluşturur (59). Akut C hepatiti geçiren olguların yarısında kronikleşme, %20'sinde ise siroza dönüşme görülür (59,60). Bu gün için kronik C hepatitinde kontrollü çalışmalarla gösterilmiş etkin tedavi yoktur (60,61). 1989 yılında yayınlanan ve 166 hastayı kapsayan çok

merkezli bir kontrollü, randomize çalışmada kronik C hepatitinde alfa interferonun etkinliği değerlendirilmiştir. Burada 13 MU rekombinant IFN α kullanan grupta tedavi süresince transaminazların normale düşmesi %46 oranında iken, İMU IFN-a kullanan grupta %28, kontrol grubunda ise %8'dir. Aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak tedavi süresinin sonunda transaminazların te-

krar yükseldiği görülmüştür (62). Bugün için relapsa rağmen, hastalığın kontrolünde IFN-a tedavisinin önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Anlaşılabacağı gibi interferonlar çeşitli hastalıkların tedavisinde devrim yaratmamışlardır. Ancak klasik tedavi yöntemleri ile tedavisi mümkün olmayan bir çok hastalık grubunda önemli ve oldukça etkin bir tedavi seçeneği haline gelmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Cesario TC. The clinical implications of human interferons. Medical Clinics of North America 1983; 67:1147.
2. Balkwill PR. Interferon. Lancet 1989; ii:1060.
3. De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (ed). Cancer: Principles & Practice of oncology, 2nd ed. Philadelphia, J.B Lippincott Co, 1985.
4. Hooglum JF. Interferon: Mechanisms of action and clinical value. Clin Pharmacol 1983; 2:20.
5. Kirkwood JM, Hunsberger MS. Interferons in the treatment of human cancer. J Clin Oncol 1984; 2:33d.
6. Kirkpatrick DV. Interferon: Current clinical trials, Hosp Phys 1984;20:16.
7. Borden HC, Ball LA. Interferons: Biochemical, cell growth, inhibitory, and immunological effects. Prog hematol 1981; 12:299.
8. Bloom BR. Interferon and the immune system. Nature 1980; 284:593.
9. Saksela E, Timmen T, Cantell K. Human natural killer cell activity is augmented by interferon via recruitment of "pre-NK" cells. Scand J Immunol 1979; 10:257.
10. Janeway CA Jr, Bottomly K, Babich II et al. Quantitative Variation in Ia antigen expression plays a central role in immune regulation, Immunology Today 1984, 5:99.
11. Harías B, Huddleston JR, Casali P et al. Interferon acts directly on human B lymphocytes to modulate immunoglobulin synthesis. J Immunol 1981; 127:2146.
12. Silver HKB, Salinas FA, Kong S. Immune Effects. Role of interferons in immune regulation. In Silver HKB (ed). Interferons in Cancer Treatment. MES Medical Education Services, 1986; pp1.
13. Bishop JM. Vintses, genes and cancer. II. Retroviruses and cancer genes. Cancer 1985; 55:2339.
14. Clemens M. Interferons and oncogenes. Nature 1985; 313:531.
15. Turek LP, Bryne JC, Lowy DR et al. Interferon induces morphological reversion with elimination of extrachromosomal viral genomes in bovine papillomavirus-transformed mouse cells. Microbiology 1982; 79:7914.
16. Spiegel RJ. Dosage and toxicity. Alpha interferon: dosage, toxicity and antibody formation. In Silver HKB (ed) Interferons in Cancer Treatment. MES Medical Education Services 1986, pp17.
17. (Interferon A Product Monograph, Data on file, Schering-Plough Corporation Kenilworth, Nj, 1986.
18. Bronck BA, Wiseman BK, Doan CA. Leukemic reticuloendotheliosis. Blood 1985; 13:609.
19. Yam I.T, Li CY, Lain KW, Tarlarate-resilant acid phosphatase, isoenzyme in the reticulum cells of leukemic n-leukocidiosis. N Engl J Med 1971; 284:357.
20. Fladrin G, Sigaux E, Caslaigne, S et al. Treatment of hairy cell leukemia with recombinant alpha interferon: I. Quantitative study of bone marrow changes during the first months of treatment. Blood 1986; 67:817.
21. Golomb HM, Jacobs A, Peter A et al. Alpha-2 interferon therapy of hairy cell leukemia: multicenter study of 64 patients. J Clin Oncol 1986; 4:900.
22. Quesada JR, Merser EM, Manning J et al. Treatment of hairy cell leukemia with recombinant alpha-interferon. Blood 1986; 68:493.
23. Bardawil RG, Ratain MJ, Golomb HM et al. Changes in peripheral blood and bone marrow specimens during and after alpha-2b-interferon therapy for hairy cell leukemia. Leukemia 1987; 13:340.
24. Spiegel RJ, Intron A (Interferon alpha-2b): Clinical overview and future, directions. Semin Oncol 1988; L3(Supp):89.
25. Hasselbalch H, Braide L, Lisse I et al. Recombinant interferon alpha-2b treatment of hairy cell leukemia: Experience with low-dose, schedule. Eur J Haematol 1988; 41:483.
26. Ratain MJ, Golomb HM, Vardiian JW et al. Relapse after interferon alpha-2b therapy for hairy cell leukemia: Analysis of prognostic variables. J Clin Oncol 1988; 6:1714.
27. Ozer H. Biotherapy of chronic myelogenous leukemia. Semin Oncol 1988; 15:14.
28. Silver RT. Chronic Myeloid Leukemia. A perspective of the clinical and biologic issues of the chronic phase. Hematology/Oncology Clinics of North America 1990; 4:319.

29. Talpaz M, McCredic KB, Mauligilil OM et al. Lenkocyt iilerferoi-iMiliiced myeloid cytoreduction in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1983; 62:689.
30. Talpaz M, Kantarjian IIM, McCredic KB et al. Clinical investigation of human alpha interferon in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1987; 69:1280.
31. Talpaz M, Kantrajian IIM, McCredic KB et al. Chronic myelogenous leukemia: Hematologic remissions and cytogenetic improvements induced by recombinant alpha A interferon. *N Engl J med* 1986; 314:1065.
32. Nieuwerle N, Kloke O, Osieka KR et al. Interferon alphia-2b in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Semin Oncol* 1987; 16:29.
33. Kantarjian IIM, Talpaz M. The role of alpha interferon in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *The Role of Biologies in Cancer and AIDS. Congress, Hamburg* 1990.
34. Bergsagel DE, Haas RII, Messner IIA. Chronic Granulocytic leukemia. In Silver IIKB (ed) *Interferons in Cancer Treatment. MLS Medical Education Services, 1986, pp59.*
35. Merigan TC, Sikora K, Breeden JII et al. Prilinuary observations on the effect of human leukocyte interferon in noii-IIodgkiifs lymphoma. *N Hngl J Med* 1978; 299:1449.
36. Poon KA, Sherwin SA, Abrauis PG et al. Treatment of advanced nou-IIodgkin's lymphoma with recombinant leukocyte A interferon. *N Engl J Med* 1984; 311:1148.
37. O'Coinel MJ, Colgan JP, Oken MM et al. Clinical trial of recombinant leukocyte A interferon as initial therapy for favorable histology rion-IIodgkin's lymphomas and chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1986; 4:128.
38. Qucsada JR, Hawkins M, Homing S et al. Collaborative phase I-II study of recombinant DNA-prodticed leukocyte interferon (clone A) in metastatic berast cancer, malignant lymphoma, and multiple myeloma. *Am J Med* 1984; 77:427.
39. Homing SJ, Merigan TC, Krown SH, et al. Human interferon alpha in malignant lymphoma and IIodgkin's disease. *Cancer* 1985; 56:1305.
40. Spiegel R. Clinical overview of alpha interferon. *Cancer* 1987; 59(Snpp):626.
41. Cooper M, Welandcr C. Interferons in the treatment of multiple myeloma. *Cancer* 1987; 29(Snp):594.
42. Qneseda JR, Alexanian R, Hawkins M et al. Treatment of multiple myleoma with recombinant a-interferon. *Blood* 1986; 67:275.
43. Figlin RA. Bioltherapy with interferon-1988. *Semin Oncol* 1988; 15:3
44. Mandelli F, Auvisati G, Amadori S. Maintenance treatment with recombinant interferon alpha-2b in patients with multiple myeloma to conventional induction chemotherapy. *N Engl J Med* 1990; 322:1430.
45. deKemiou JB, Mukamel, Figlin RA. Renal cell carcinoma. In Silver HKB (ed) *Interferons in Cancer Treatment MES Medical Eduction Services, 1986; pp75.*
46. Leglia SS. Current therapy for malignant melanoma. *Semin Oncol* 1989; 16(Supp):34.
47. Creagon ET, Ahmann DL, Frytak S et al. Three consecutive phase II studies of recombinant alpha2A in advanced malignant melanoma. Updated analyses. *Cancer* 1987; 59(Supp):638.
48. Leglia SS; Papadopoulos NEJ, Plager C et al. Clinical evaluation of recombinaat interferon alpha-2A in metastatic melanoma using two different schedules. *J Clin Oncol* 1987; 5:1240.
49. Berek JS, Hacker NJ, Lichtenstein A et al. Intraperitoneal reeombinat CX-interferon for salvage immunotherapy in stage III epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 1985; 45:4447.
50. Torll FM, Shortliffc LD, Williams RD et al. Alpha interferon in superficial bladder cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6:476.
51. Weissberg JI, Audress LL, Smith CI et al. Survival in chronic hepatitis B. An analysis of 397 patients. *Ann Intern Med* 1984; 101:613.
52. Garcia G, Gentry KR. Chronic viral hepatitis. *Medical Clinics of North America* 1989; 73:971.
53. Greenberg H113, Pollard RB, Lutwick LI et al. Effects of human leukocyte interferon on hepatitis B vims infection in patients with clironic active hepatitis. *N Engl J Med* 1976; 295:517.
54. Davis GL, Iloofnagle J11. Interferon in viral hepatitis. Role in pathogenesis and treatment. *Ilepatology, 1986; 6:1038.*
55. Omata M, Imazeki E, Yokosnko et al. Recombinant leukocyte A interferon treatment in patients with chronic hepatitis B virtus infection. *Gastroenterology* 1975; 88:870.
56. Iloofnagle J, Dushciko G, Sceffl et al. Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Ann Intern Med* 1981; 94:744.
57. Iloofnagle J, Peters M, Mullen KD et al. Randomized, controlled tiral of recombinant human alpha interferon in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1988; 95:1318.
58. Dienstag JL. Non-A non-B hepatitis. Recognition, epidemiology and clinical features. *Gastroenterology* 1983; 85:439.
59. Korelz RL, Stone O, Mousa M et al. Non-A non-B post transfusion hepatitis. A decade later. *Gastroenterology* 1985; 88:1251.
60. Stokes P, Lopez WC, Balart LA. Effects of short-term corticosteroid therapy in patients with NANB. *Gastroenterology* 1987; 92:1783.
61. Davis GL, Balart LA, Seliiff ER et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. *N Engl J Med* 1989; 321:1501,