

Lösemilerde interferon Tedavisi

Doç.Dr.Osman

İLHAN*

Başlangıçta lökositlerden karışık bir preparat olarak hazırlanan a-Interferon (a-IFN), yakın zamanda rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilmiştir. Son 10 yıl boyunca hematolojik malignitelerde yaygın olarak kullanılan a-IFN'un antiviral, immünomodülatör ve anti-proliferatif etkisinin invivo ve invitro olarak gösterilmesini takiben diğer anti tümör etkisi olan direkt sitotoksitite etkisi de tesbit edilmiştir.

Lenfoproliferatif Hastalıklar

Yakın zamanda morfolojik, immünolojik ve moleküler biyoloji teknikleri ile lenfoid farklılaşma basamakları son derece iyi olarak ortaya konmuştur. Farklı lenfoid malignitelerde, lenfoid farklılaşmanın her basamağında farklı lenfoid bozukluklar olduğu belirlenmiştir. Normal lenfoid "ontogeny"de lenfoid elemanlar arasında ilaç duyarlılığında önemli farklar olduğu bilinmektedir. Örneğin, pentostatin hairy celi lösemi (HCL)'de çok etkili, kronik lenfositer lösemide (KLL) orta seviyede etkili iken, folliküler lenfomada düşük düzeyde etkiye sahiptir. Benzer şekilde antrasiklin antibiotikler az diferansiye lenfomalarda önemli etki, folliküler lenfoma ve multiple myeloma'da orta düzey etki, KLL ve HCL'de ise minimal etki gösterirler. Buna benzer olarak a-IFN ile farklı sonuçlar elde edilmiştir. Erken faz I/II çalışmaları a-IFN'un HCL'de çok iyi, multipl myeloma ve nodüler lenfoma'da orta derecede etkili olduğunu ortaya koymuştur (1). Son zamanlarda randomize yapılan çalışmalar, multipl myeloma ve nodüler lenfoma'da a-IFN'nun tek başına veya kemoterapi ile kombine uygulanması üzerinde yoğunlaşmıştır. KLL ve agresif lenfomalarda a-IFN'nun etkisi az olmasına rağmen, ilginç olarak hem B lenfosit malignitesi (HCL), hem de T lenfosit malignitesinde (Mycosis fungoides) etkisinin fazla olduğu ortaya konmuştur.

Hairy Celi Lösemi

Splenektomi yapılmış ve daha önce tedavi almamış HCL'de haftada 3 defa, düşük dozda verilen a-

IFN ile iyi sonuçlar elde edilmektedir (2,3). %80-90'lara yaklaşan oranlarda remisyon elde edilmesine rağmen, büyük çoğunlukla hastalarda daha sonra nüks gelişmektedir (3). Ayrıca hastalarda splenomegalinin kaybolmasına, hematolojik tablonun düzelmesine rağmen, kemik iliğinde rezidüel hairy celi bulunmaktadır. Remisyon süresi uzun olup, nüks geliştikten sonra a-IFN ile tekrar tedavi edilebilmekte ve hastalarda iyi sonuçlar alınabilmektedir. Son yıllarda, yapılan bir çalışmada, a-IFN ile remisyona girmiş hastalarda rezidüel hastalık yönünden splenektomi uygulanmakta ve splenektomi yapılmadan takip edilen hastalar ile karşılaştırmalı olarak takip edilmektedir (4). Pentostatin ve 2-chlorodeoksiadenozin ile daha önce tedavi edilmiş olan ve a-IFN'a refrakter HCL'li hastalarda çok iyi sonuçlar elde edilmiştir (5,6). Bu hastalarda elde edilen remisyon oranı yüksek olup, takip süresi kısa olmakla beraber nüks oldukça düşüktür. Çok yakın zamanda, daha önce tedavi edilmemiş HCL'li hastalarda a-IFN ve pentostatin tedavisi randomize olarak uygulanmış olup, elde edilen remisyon oranları birbirine yakın bulunmuştur. Ayrıca yaşam süreleri yönünden de anlamlı bir fark tesbit edilmemiştir. Bununla beraber pentostatin ile tedavi edilen hastalarda belirgin immünsüpresyon görülmüştür. Genelde her iki ajan da iyi tolere edilmektedir. Yine splenektomize olan hastalarda pentostatin ve a-IFN tedavisi randomize olarak yapılmaktadır. Bu çalışmanın sonuçları belki de a-IFN'nun HCL tedavisindeki yerini belirleyecektir (7).

Kronik Lenfositer Lösemi

ileri evre KLL'de yüksek dozda a-IFN tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir (8). Erken evrelerde a-IFN tedavisinin daha iyi sonuçlar verdiği bir çalışmada ortaya konmuştur (9). Fakat son zamanlarda KLL tedavisinde fludarabine ve 2'-chlorodeoxyadenosin'in de etkili olduğu belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada, a-IFN'nun KLL'de IL-6 salınımını inhibe ettiği tesbit edilmiştir (10). Ayrıca a-IFN'nun, 12 aylık tedavisinin mini-

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi
Hematoloji BD, ANKARA

mal residüel hastalık üzerinde etkili olduğu ifade edilmektedir (11).

Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)

ALL'li hastalarda a-IFN tedavisi ile ilgili çalışmalar azdır. Meyer ve ark. ALL'li hastalarda allogeneik kemik iliği transplantasyonu sonrasında a-IFN tedavisi ile sitomegalovirus ve Interstisyel pnömoni görülmesinde önemli olmayan oranda azalma göstermişlerdir. 3 günde bir 0.1 milyon ü/kg a-IFN tedavisinin bu post transplantasyon komplikasyonlarının üzerinde çok az etkisine karşılık, lösemi relapsında belirgin bir azalma sağladığını saptamışlardır. Çalışma 60 kişilik gibi Küçük bir hasta grubu üzerinde yapılmasına rağmen, sonuçlar açısından önem taşımaktadır. Post transplant dönemde a-IFN'un immünomodülatör etkisinin sınırlı olup olmadığı ve standart kemoterapi ile uygulanabilme açısından önemi, hala belli değildir (12). Ochs ve ark. da 16 relaps olmuş ALL'li çocuk hastada 20-50 milyon ü/m² a-IFN'u 10 gün uygulamışlar ve bir hastada tam remisyon, bir hastada ise kısmi remisyon elde ederken, diğer 2 hastada belirgin şekilde blastlar da azalma sağlamışlardır. Daha sonra 31 relaps olmuş ALL'li çocuk hastayı 30 milyon ü/m², 10 gün a-IFN ile tedavi ederek, ikisinde kısmi remisyon olmak üzere, toplam 9 hastada tümör yükünde belirgin bir azalma elde etmişlerdir (13). Bu hastalarda, a-IFN ve kemoterapi kombinasyonu, postremisyon idame tedavisi olarak verilmiştir. Yetişkin hastalarda yüksek dozlarda görülen yan etkilerin tersine, çocuklarda tolere edilebilen düşük toksisite saptamışlardır. Bir grup araştırmacı tarafından, ikinci remisyondaki ALL'li çocuklara postremisyon tedavisi olarak a-IFN verilmesi ile ilgili randomize çalışma halen devam etmektedir.

Myeloproliiferatif Hastalıklar

a-IFN, büyük çoğunluğu KML olmak üzere, kronik myeloproliiferatif hastalıklarda uygulanmıştır.

Kronik Myelositer Lösemi

KML tedavisinde a-IFN, ilk olarak M.D. Anderson hastanesinde, diğer hastalıklarda elde edilen başarılı sonuçlar nedeni ile, Talpaz ve ark. tarafından kullanılmıştır (14,15). Birinci kronik fazdaki KML'li hastalarda a-IFN tedavisini takiben splenomegalide belirgin gerileme ve lökosit sayısında düşme ve Ph' (+) olan hücrelerde belirgin azalmayı tesbit etmişlerdir. Bundan sonra yapılan faz II çalışmalarında; standart kemoterapi sonuçlarıyla a-IFN tedavisi ile elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında bir takım neticeler elde edilmiştir. Birinci olarak; günlük interferon dozu yüksek verilerek yeterli iyileşme sağlanabilmektedir. Bu doz ortalama 5 milyon ü/m² olup, deri altına verilmesi uygundur, ikincisi, daha önce tedavi edilmemiş hastalarda yaklaşık %75 oranında tam hematolojik remisyon elde edilmiş, aynı zamanda hastaların %30'unda belirgin sitogenetik iyileşme saptanmıştır. Birçok çalışmada hastaların

Ph(-)'liği %15-20 oranlarına varmaktadır. Üçüncüsü; sitogenetik düzelme, ilk bir yıl içinde olmakta; eğer hematolojik remisyon sağlanamamışsa bu hastalarda asla sitogenetik düzelme görülmemektedir. Ayrıca bir yıl içerisinde sitogenetik iyileşme görülmeyen hastalarda daha fazla süreli a-IFN tedavisi tavsiye edilmemektedir. Cevap alınan hastalarda ise tolere edebildikleri kadar fazla dozda a-IFN ile idame tedavisi önerilmektedir. Son olarak yüksek dozda verilen a-IFN'un, zihinsel fonksiyon bozukluğu ve performans statüsü kötüleşmesini de içeren, bir takım yan etkilere yol açabileceği ileri sürülmektedir.

Yoğun kemoterapi ile elde edilen kısmi Ph(-) hastalarda dahi blastik kriz kaçınılmaz bir sonuç olarak kabul edilmektedir. a-IFN ile elde edilen kimerizm ile iyi neticelerden bahsetmek için zaman erkendir. a-IFN ile değişik kombinasyon yaklaşımları mevcuttur. Bazı hastalarda a-IFN'a karşı direnç gelişince, tedaviye a-IFN eklenmektedir (16). Alteme olarak haftada verilen iki IFN ile elde edilen sonuçlar, tek başına verilen a-IFN'a üstünlük göstermez iken, toksisitede belirgin bir artış saptanmıştır. Daha önce kemoterapi ile remisyon alan hastalarda, konsolidasyon tedavisi veya elde edilen sitogenetik düzelme devam ettirici olarak, a-IFN tedavisi verilmektedir. Son zamanlarda düşük doz sitozin-arabinosid ile a-IFN beraber kullanılarak, sinerjik etkilerinden faydalanma yönünde çalışmalar yapılmaktadır (17). Buna benzer çalışmalarda a-IFN ve Hydroxyurea kombinasyonu uygulanmaktadır (18).

Halen kliniğimizde kronik faz KML'li hastalarda yüksek lökosit seviyeleri Hydroxyurea ile 30.000/mm³ seviyelerine düşürüldükten sonra, önce bir ay haftada 5 gün, daha sonra haftada 3 gün 5 milyon ü/m² a-IFN 2b, deri altına uygulanmaktadır. a-IFN 2b ile tedavi edilen KML'li hastalarda %30'u tam hematolojik remisyon, %55'i kısmi hematolojik remisyon olmak üzere %85 oranında hematolojik remisyon elde edilirken, %5 kısmi sitogenetik remisyon, %15 minimal sitogenetik remisyon olmak üzere, toplam %20 oranında sitogenetik remisyon elde edilmiştir (19).

Lenfosit boşalması yapılarak uygulanan allogeneik kemik iliği transplantasyonundan sonra veya sitogenetik nüks gösteren olgularda idame tedavisi olarak a-IFN tedavisi uygulanabilmektedir. Interferon tedavisiyle sitogenetik ve moleküler teknik ile Ph (-) olan hastalarda otolog kemik iliği transplantasyonu yapılabilmektedir.

Sonuç olarak uygun donörü olan genç hastalarda allogeneik kemik iliği transplantasyonu en uygun seçimidir (20). Uygun donörü olmayan hastalarda en az 1 yıl olmak üzere a-IFN tedavisi uygulanması, 1 yıl sonunda sitogenetik cevap alınmaması durumunda ise tedavinin kesilmesi doğru bir yaklaşımdır.

Polisitemia Vera ve Esansiyel Trombositoz

KML'li hastalarda elde edilen iyi sonuçlar nedeni ile bir grup araştırmacı diğer myeloproliiferatif hastalıkları, myeloid stem cell'de aynı sitoredüktif etkinin ola-

bileceğini düşünerek, a-IFN ile tedavi etmişlerdir, KML'de sitogenetik düzelme yapan dozlardan daha düşük dozda a-IFN'un esansiyel trombositozda (ET) trombosit sayısını belirgin oranda azalttığı ve bu etkinin tedavi süresince devam ettiği görülmüştür. Benzer şekilde a-IFN tedavisi ile Polisitemia Rubra Vera (PRV)'da flebotomi ihtiyacında azalma ve trombositlerin normal seviyelere geldiği tesbit edilmiştir (21). Özellikle flebotominin sebep olduğu demir eksikliğinin, trombositozu açması nedeniyle PRV için önemli klinik problem yarattığı bilinmektedir. Bununla birlikte her iki hastalıkta da uzun süreli a-IFN kullanımı sınırlıdır. Her iki hastalıkta da yaşam süresi uzun olduğundan, bu uzun süre içerisinde, o-IFN'un yan etkilerini hastaların tolere edebilecekleri şüphelidir. Teorik olarak lökomojenik etkisi olmamasına rağmen, PRV'lı hastalarda uzun süreli a-IFN tedavisinin, gelişebilecek lösemi sıklığına etkisinin nasıl olabileceği bilinmemektedir. Bununla birlikte hastalık seyriinde, belirli sürelerde a-IFN kullanımının en azından geçici klinik fayda sağlayabileceği söylenebilir.

Akut Myeloblastik Lösemi

İn vitro olarak a-IFN'un myeloblastlarda IL-1 ve IL-6 yapımını azalttığına gösterilmesine karşılık, AML'de

a-IFN tedavisine ait çok az çalışma vardır (22). Bununla beraber a-IFN'un antrasiklin antibiotiklere karşı gelişen, direnci kırdığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada ise relaps gösteren AML'li hastalarda kısa süreli olarak, yüksek doz (>50 milyon ü) a-IFN uygulanmış, az sayıda hastada tümör yükü azaltılmasına rağmen; bu hastalarda koagulopati, yüksek ateş, nöropati, myalji, kardiyak bozukluklar gibi ciddi yan etkilerin meydana gelmesi, bu tedavinin uygulanmasını engellemiştir (23).

SONUÇ

Son zamanlarda hematolojik malignitelerde, yaygın olarak a-interferon (a-IFN) tedavisi uygulanmaktadır. Hairy cell lösemisinin tedavisinde iyi sonuçlar elde edilmiştir. Yine folliküler lenfomalı hastalardaki ilk sonuçlar iyidir. Yeni çalışmalarda, kemoterapi kombinasyonlarına değişik şema ve farklı dozlarda a-IFN ilavesi ile iyi sonuçlar elde edilmeye çalışılmaktadır. Ph (+) kronik myelositer lösemili (KML) hastalarda a-IFN ile %10-20 arasında sitogenetik remisyon sağlanmıştır. a-IFN tedavisine yüksek doz kemoterapi veya y-IFN eklenmesi ile elde edilen sonuçlar yüz güldürücü değildir. Bu nedenle çalışmalar a-IFN ile düşük doz ARA-C ve Hydroxyurea kombinasyonları üzerinde yoğunlaşmıştır.

KAYNAKLAR

1. Gilewski TA, Richards JM. Biologic response modifiers in non-hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol* 1990; 17:74-87.
2. İlhan O. Hairy cell lösemi. *Klinik seriler* 1991; 2(3):128-32.
3. Ratein MJ, Golomb HM, Bardowil RG, et al. Durability of responses to interferon alpha-2b in advanced hairy cell leukemia. *Blood* 1987; 69:872-7.
4. Damasio EE, Lamparelli T, Federico M, et al. Splenectomy after initial therapy with alfa IFN in HCL patients. A multicentre study of the Italian cooperative study. 24th Congress of the International society of haematology; 23-27 August 1992, Abstracts book, London UK, 1992:317.
5. Cassileth PA, Chevart B, Spiers ASD, et al. Pentostatin induces durable remissions in hairy cell leukemia. *J Clin Oncol* 1991; 9:243-6.
6. Piro LD, Carrera CJ, Carson DA, et al. Lasting remissions in hairy cell leukemia induced by a single infusion of 2'-chlorodeoxyadenosine. *N Eng J Med* 1990; 322:1117-21.
7. Schiffer CA. Interferon studies in the treatment of patients with leukemia. *Semin Oncol* 1991; 18(5): (Suppl) 17:1-6.
8. Foon KA, Bottino GC, Fer MF, et al. Phase II trial of recombinant leukocyte A interferon in patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Am J Med* 1985; 78:216-20.
9. Rozman C, Montserrat E, Vindos N, et al. Recombinant alfa 2-interferon in the treatment of B chronic lymphocytic leukemia in early stage. *Blood* 1988; 71:1295-98.
10. Reittie JE, Ganeshaguru K, Hoffbrand AV. The effect of tumor necrosis factor (TNF), anti -TNF and alfa interferon on Interleukin-6 secretion in B-chronic lymphocytic leukemia. 24th Congress of the International society of haematology; 23-27 August, Abstracts book, London UK, 1992:374.
11. Brugiatelli M, Callea V, Morabito F, et al. Alpha interferon treatment of minimal residual disease in B cell chronic lymphocytic leukemia. 24th Congress of the International society of haematology; 23-27 August Abstracts book, London, UK, 1992:229.
12. Meyer JD, Plournay N, Sanders JE, et al. Prophylactic use of human leukocyte interferon after allogeneic marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1987; 107:809-16.
13. Ochs J, Brecher ML, Mahoney D, et al. Recombinant interferon-a given before and in combination with standard chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia in first marrow relaps. *J Clin Oncol* 1991; 9:777-82.
14. Talpaz M, Kantarjian HM, McCredie K, et al. Hematologic remission and cytogenetic improvement induced by recombinant human interferon alpha in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1986; 314:1065-69.
15. Talpaz M, Kantarjian HM, Kurzock R, et al. Update on therapeutic options for chronic myelogenous leukemia. *Semin Hematol* 1990; 27:31-6.
16. Silver RT, Benn P, Verma RS, et al. Recombinant gamma-interferon has activity in chronic myeloid leukemia. *Am J Clin Oncol* 1990; 13:49-54.

17. Sokal JE, Gockerman JP, Bigner SH. Evidence for a selective antileukemic effect of cytosine arabinoside in chronic granulocytic leukemia. *Leuk Res* 1988; 12:453-8.
18. Taylor K, Elliot S, Martton P, et al. Continuous tolerable myelosuppression with concomitant α -interferon, hydroxyurea therapy in chronic myeloid leukemia. Hematologic and cytogenetic response. *Blood* 1991; 76:(Suppl) 326.
19. Şardaş OS, İlhan O, Koç H, et al. Results of interferon α -2b treatment in chronic myelogenous leukemia. *Journal of Ankara Medical School* 1992; 14(1):1-10.
20. Şardaş OS, Koç H, İlhan O, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in chronic myelogenous leukemia. *Journal of Ankara Medical School* 1990; 12(2):1-9.
21. Silver RT. Interferon in the treatment of myeloproliferative disorders. *Semin Hematol* 1990; 27:(Suppl)6-14.
22. Sissolak G, Hoffbrand AV, Mehta A, et al. Effect of interferon- α on the expression of interleukin I-Beta, IL-6, GM-CSF and TNF- α in acute myeloid leukemia blast. 24th Congress of the International society of Haematology; 23-27 August, London UK, 1992:6.
23. Leavit RD, Duffey P, Wiernik PH. A phase I/II study of recombinant leucocyte-A interferon in previously treated acute leukemia. *Blood* 1983; 62:(Suppl)205a.