

М. А. Волкова, Г. В. Круглова, С. В. Лепков

ПРИМЕНЕНИЕ ГРАНУЛОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА (GM-CSF) ПРИ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

НИИ клинической онкологии

Миелодиспластический синдром (МДС) — нечастая гематологическая патология, встречающаяся в 10 раз реже чем острый миелобластный лейкоз [40]. В 1963 г. J. J. Rheingold и соавт. [28] впервые обратили внимание на то, что больные с МДС, описываемым под разными названиями, составляют отдельную группу с определенными общими чертами.

Для МДС характерна прогрессирующая одно-, двухростковая цитопения или панцитопения. D. Hoelzer и соавт. [13], суммировав данные публикаций о 814 больных с МДС, установили, что анемия встречается в среднем у 83%, тромбоцитопения — у 54%, лейкопения — у 48% больных.

ФАВ-классификация [4] выделяет 5 вариантов МДС:

- 1) рефрактерная анемия (РА);
- 2) рефрактерная анемия с сидеробластами (РА-С), при которой сидеробласты составляют не менее 15% эритробластов костного мозга;
- 3) рефрактерная анемия с избытком бластов (РАИБ), при которой в костном мозге содержится от 5 до 20% бластных клеток;
- 4) рефрактерная анемия с избытком бластов с трансформацией (РАИБ-Т), когда в костном мозге содержится от 20 до 30% бластных клеток;
- 5) хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ), при котором наряду с анемией или панцитопенией в крови содержится не менее $1 \cdot 10^9$ /л моноцитов.

Костный мозг при МДС обычно нормо- или гиперклеточный, низкая клеточность костного мозга встречается редко, за исключением случаев вторичного МДС, развивающегося у больных, длительно получавших химио- или лучевую терапию. Вторичный МДС характеризуется, как правило, гипоклеточностью костного мозга.

Название заболевания отражает свойственные ему качественные изменения всех ростков гемопоэза [18, 35, 38]. Нарушения эритропоэза находят отражение в появлении многоядерных эритроцитов, сидеробластов, диспропорции в созревании ядра и цитоплазмы. Дисгранулопоэз выражается большим количеством а- или гипогранулярных и гипосегментированных нейтрофилов с псевдопельгеровской картиной крови, снижением фагоцитарной и миграционной функции нейтрофилов. Изменения в мегакариоцитарном ряду характеризуются появлением мелких и одноядерных мегакариоцитов и гигантских тромбоцитов [4].

Изучение изoenзимов глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы при МДС выявило клоновый характер заболевания, показав, что оно относится к опухолям [31]. Ис-

следование характера роста клеток крови и костного мозга больных с МДС в агаровых культурах обнаружило лейкемический тип роста [15]. Цитогенетическими исследованиями установлено, что самые частые хромосомные aberrации при МДС — это делеция длинного плеча одной из хромосом 5 пары (синдром 5q —), а также моносомия 7 хромосомы или делеция длинного плеча одной из хромосом 7 пары — синдром 7q — [18, 26, 30].

Почти у 40% больных исходом заболевания является развитие острого миелоидного лейкоза [21, 28], столько же больных погибает от инфекционных и геморрагических осложнений [22, 23].

Большинство пациентов постоянно нуждаются в гемозаместительной терапии. Различные терапевтические подходы, в частности, применение малых доз цитозара, витамина Д₃, ретиноловой кислоты, интерферона, либо неэффективны, либо дают лишь временный эффект у части больных [6, 7, 12, 16, 17, 19, 33].

Появление возможности использовать в терапии колониестимулирующие факторы вызвало большой интерес к изучению их действия при МДС.

Колониестимулирующие факторы (КСФ) являются специфическими гликопротеинами, играющими роль гемогормонов. Они вырабатываются моноцитами, Т-лимфоцитами, фибробластами, клетками эндотелия внутренних органов и эпителия кожи.

КСФ регулируют пролиферацию клеток-предшественников гемопоэза, образование этими клетками зрелых клеток крови и функциональную активность зрелых клеточных элементов [1].

Большинство известных в настоящее время КСФ, таких как GM-CSF, M-CSF, multi-CSF (интерлейкин-3), интерлейкин-4, -6 у человека кодируются генами, расположенными на длинном плече хромосомы 5 [3, 14]. Поскольку делеция длинного плеча хромосомы 5 нередко ассоциируется с развитием МДС, казалось возможным связать патогенез МДС (по крайней мере, в ряде случаев) с недостатком в организме КСФ. Пациенты с МДС были первыми, у кого был применен генноинженерный гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) с целью уменьшения нейтропении [2, 10, 24, 32, 37]. Вслед за сообщением S. Vadhan-Raj и соавт. [36], получивших полную ремиссию в результате применения GM-CSF у больной вторичным МДС, последовала целая серия публикаций, ни в одной из которых, однако, не было сообщено о столь успешной терапии МДС колониестимулирующими факторами.

В отделении гематологии ОНЦ РАМН гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор генноинженерного происхождения (rh GM-CSF) был применен у 8 больных с МДС: 5 мужчин и 3 женщин в возрасте от 24 до 68 лет. У 2 больных развитие МДС можно связать с воздействием химиолучевой терапии, которую они получали по поводу лимфогранулематоза, у остальных больных был первичный МДС.

4 больных, в том числе 2 с вторичным МДС, страдали рефрактерной анемией, у 3 была рефрактерная анемия с избытком бластов (в крови 1—5% бластных кле-

Таблица 1. Увеличение некоторых гематологических показателей после применения GM-CSF

Показатели	Количество
Лейкоциты крови	4/8
Моноциты крови	3/8
Эозинофилы крови	2/8
Клеточность костного мозга	1/8
Гранулоцитарный росток костного мозга	1/8
Бластные клетки:	
крови	2/8
костного мозга	5/8

ток, в костном мозге 12—14%) и у 1 больного был диагностирован хронический миеломоноцитарный лейкоз (при количестве лейкоцитов $4-5 \cdot 10^9/\text{л}$ постоянно обнаруживалось 45—58% моноцитов).

Основным симптомом у всех больных была анемия со снижением содержания гемоглобина до 37—70 г/л и эритроцитов до 1—2 млн в 1 мкл. У 4 больных помимо анемии обнаруживалась тромбоцитопения с числом тромбоцитов от 18 до $75 \cdot 10^9/\text{л}$ и лейкопения ($1-2,5 \cdot 10^9/\text{л}$) при абсолютной нейтропении. 3 из 4 больных страдали рефрактерной анемией и 1 — рефрактерной анемией с избытком бластов. У остальных 4 больных было нормальное количество лейкоцитов и более $100 \cdot 10^9/\text{л}$ тромбоцитов.

У 5 больных содержание миелокариоцитов в костном мозге было нормальным, у 3 сниженным. Гипоклеточный костный мозг был у 1 больной с первичной и у обоих больных с вторичной рефрактерной анемией.

До начала терапии GM-CSF 2 больных с рефрактерной анемией получали малые дозы цитозара: 1 без эффекта, другой дважды и оба раза с выраженным терапевтическим эффектом; при этом первая полная ремиссия продолжалась 1 год, вторая 6 мес. Остальные больные какой-либо цитостатической терапии не получали.

GM-CSF вводился подкожно ежедневно в дозах 3—5 мкг/кг массы тела. Как правило, препарат переносился хорошо и лишь у 1 больного был отменен после 10 дней терапии из-за резких подъемов температуры и резкой слабости. Остальные больные получали препарат непрерывно или с перерывами в течение 20—40 дней.

Оценивая результаты использования GM-CSF при МДС, следует сразу констатировать, что ни у одного из больных не удалось добиться заметного увеличения числа эритроцитов, ретикулоцитов, содержания гемоглобина и числа тромбоцитов, несмотря на то, что установлено влияние GM-CSF на пролиферацию эритроцитов и мегакариоцитарных предшественников [21].

Учитывая данные о том, что нейтрофилы, моноциты и эозинофилы содержат рецепторы к GM-CSF [25] и число этих форменных элементов крови нередко увеличивается при его применении, мы проанализировали изменение данных показателей, а также клеточности и величины гранулоцитарного роста костного мозга под влиянием GM-CSF. Одновременно оценено и влияние

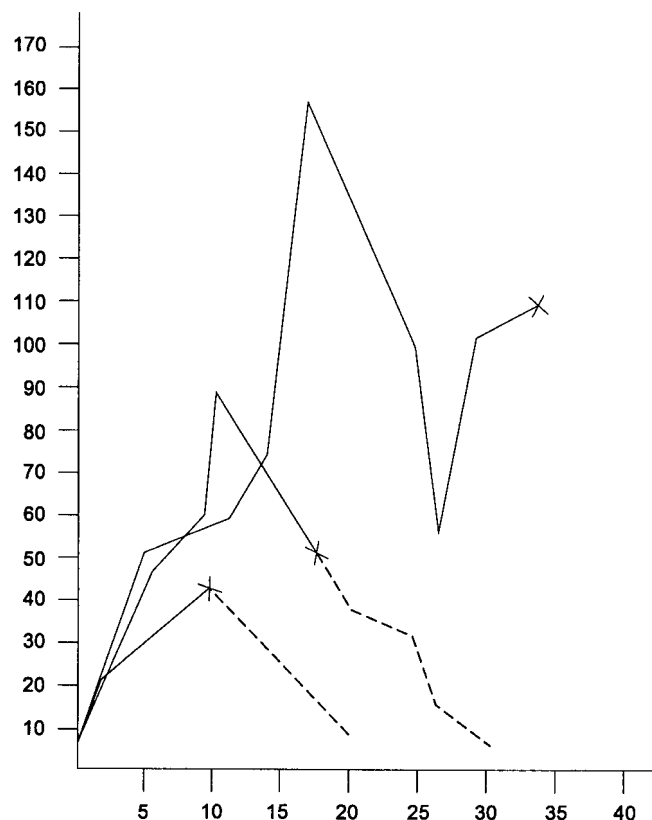


Рис. 1. Увеличение числа лейкоцитов у 3 больных с миелодиспластическим синдромом под влиянием введения гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF). По оси абсцисс — дни введения GM-CSF; по оси ординат — количество лейкоцитов (тыс.) в 1 мм³ периферической крови.

препарата на содержание бластных клеток в крови и костном мозге, так как показано, что лейкемические клетки так же, как и нормальные, имеют рецепторы к GM-CSF и применение препарата может стимулировать их рост [9, 10, 20].

В табл. 1 показано, что наиболее часто наблюдалось увеличение числа лейкоцитов крови и процентного содержания бластных клеток в костном мозге (с 6—13 до 25—77%), в то время как увеличение числа моноцитов (с 1—15 до 12—50%) и эозинофилов (с 1—2 до 20—70%), клеточности и величины гранулоцитарного роста костного мозга отмечалось реже.

Особенно значительным было увеличение количества лейкоцитов, которое начиналось на следующий день после первого введения препарата. У 1 больной оно возросло в 6 раз (с 1 до $6 \cdot 10^9/\text{л}$), у 3 в 10—100 раз и достигло высоких цифр — $40 \cdot 10^9/\text{л}$, $90 \cdot 10^9/\text{л}$, и $162 \cdot 10^9/\text{л}$ (рис. 1). После отмены препарата наступало быстрое снижение количества лейкоцитов до нормальных значений. Увеличение количества лейкоцитов у 2 из 4 больных совпало с увеличением содержания бластных клеток в крови и у всех 4 — в костном мозге.

Какими-либо клиническими симптомами указанные гематологические изменения не сопровождалось.

В табл. 2 суммированы результаты применения GM-CSF у указанных больных.

Таблица 2. Результаты применения GM-CSF

Тип миелодиспластического синдрома	Число больных	Результат
Вторичная рефрактерная анемия	2	Без перемен
Рефрактерная анемия	2	Без перемен
Рефрактерная анемия с избытком бластов	3	Острый миелобластный лейкоз (2) Рефрактерная анемия с избытком бластов с трансформацией (1)
Хронический миеломоноцитарный лейкоз	1	Острый миелобластный лейкоз

Как видно из представленных данных, у обоих больных с вторичным МДС заметной динамики в картине крови и костного мозга не было, лишь у одного из них отмечено увеличение количества бластных клеток в костном мозге с 1 до 6%. Не было динамики в гематологических показателях у обоих больных с первичной рефрактерной анемией, несмотря на то, что у одной из пациенток наблюдалось увеличение плацдарма гранулоцитарного роста костного мозга с 16 до 60%.

Как видно из данных табл. 2, изменения произошли у всех больных с рефрактерной анемией с избытком бластов и у больного с хроническим миеломоноцитарным лейкозом. Непосредственным результатом применения GM-CSF именно у этих больных было увеличение количества лейкоцитов и бластных клеток в костном мозге. У 1 больной с рефрактерной анемией с избытком бластов к концу периода терапии картина крови и костного мозга уже соответствовала таковой при рефрактерной анемии с избытком бластов с трансформацией. У 3 больных через 1, 1,5 и 3,5 мес после прекращения лечения GM-CSF развился острый лейкоз. У 2 из них это был вариант М2 и у 1 больного с хроническим миеломоноцитарным лейкозом — М4 (вариант острого нелимфобластного лейкоза). Больная с рефрактерной анемией с избытком бластов с трансформацией и больной с М2 вариантом острого нелимфобластного лейкоза погибли от инфекционных и геморрагических осложнений, не успев получить цитостатической терапии. Двое других больных (с М2 и М4 острого нелимфобластного лейкоза) получили лечение цитозаром, антрациклинами и в настоящее время находятся в состоянии полной клинико-гематологической ремиссии уже более 6 мес.

В заключение следует сказать, что наши наблюдения соответствуют литературным данным. Группа больных была слишком малочислена для окончательных выводов, однако хотелось бы обратить внимание на тот факт, что дальнейшая эволюция процесса с трансформацией в лейкоз, по нашим наблюдениям, произошла у всех больных, у которых в результате применения GM-CSF наблюдалось увеличение числа лейкоцитов.

Накопление опыта покажет, насколько такое сочетание является закономерным.

Лечение МДС трудная проблема. Пожилой возраст большинства пациентов обуславливает высокую смерт-

ность в период цитостатической миелодепрессии, которая у этой категории больных, как правило, бывает длительной. Считающееся большинством авторов методом выбора применение малых доз цитозара [12, 27, 33] позволяет получить ремиссии у 20—40% больных [5, 26, 34, 39].

Нам представляется целесообразным использование GM-CSF у больных с МДС, чтобы в случае значительного увеличения количества лейкоцитов немедленно применить активную цитостатическую терапию. Возможно, такая тактика позволит улучшить результаты лечения этих больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тюляндин С. А., Гапун А. М. // Вестн. ОНЦ РАМН. — 1990. — № 2. Стр. 23—26.
2. Antin J. H., Smith B. R., Holmes W et al. // Blood. — 1988. — Vol. 72. — P. 705—713.
3. Barlow D. P., Bucan M., Lehrach H. et al. // EMBO J. — 1987. — Vol. 6. — P. 617—624.
4. Bennet J. M., Catovsky D., Daniel M. T. et al. // Brit. J. Haematol. — 1982. — Vol. 51. — P. 189—199.
5. Cheson B. D., Yasperse D. M., Simon R. et al. // J. Clin Oncol. — 1986. — Vol. 4. — P. 589—598.
6. Clark S. C., Kamen R. // Science. — 1987. — Vol. 236. — P. 1229—1242.
7. Desforjes J. F. // N. Engl. J. Med. — 1983. — Vol. 309. — P. 637—1649.
8. Foucar K., Langdon R. M. // Cancer. — 1985. — Vol. 55. — P. 553—564.
9. Francis G. E., Tuma G. A., Berney J. J. et al. // Brit. J. Haematol. — 1981. — Vol. 49. — P. 259—267.
10. Ganser A., Volkers B., Greher J. et al. // Blood. — 1989. — Vol. 73. — P. 31—37.
11. Garhartz H. H., Marcus R., Delmer A. et al. // Breakthrough in cytokine therapy: An overview of GM-CSF // Ed. Scarffe J. H. — London, 1991.
12. Gisslinger H., Chott A., Linkesch W. et al. // Leukemia. — 1990. — Vol. 4. — P. 91—94.
13. Hoelzer D., Ganser A., Heimpel H. // Rec. Res. Cancer Res. — 1984. — Vol. 93. — P. 69—101.
14. Huebner K., Isobe M., Croce C. M. et al. // Science. — 1985. — Vol. 230. — P. 1282—1285.
15. Killmann S. A. // Blood Cells. — 1976. — Vol. 2. — P. 81—105.
16. Koefler H. P., Heitjan D., Mertelsmann R. et al. // Blood. — 1988. — Vol. 71. — P. 703—708.
17. Larson R. A. // Ann. Intern. Med. — 1985. — Vol. 69. — P. 1369—1379.
18. Le Bean M. M., Albain K. S., Larson R. A. et al. // J. Clin. Oncol. — 1984. — Vol. 4. — P. 325—334.
19. Maiolo A. T., Cortezzi A., Calori R. et al. // Leukemia. — 1990. — Vol. 4. — P. 480—485.
20. Metcalf D., Begley C. G., Johnson G. R. et al. // Blood. — 1986. — Vol. 67. — P. 37—51.
21. Metcalf D., Johnson G. R., Burgess A. W. // Blood. — 1980. — Vol. 55. — P. 138—147.
22. Muftic G. J., Galton D. A. G. // Clin Haematol. — 1983. — Vol. 15. — P. 953—969.
23. Muftic G. J., Stevens J. R., Oscier D. G. et al. // Brit. J. Haematol. — 1985. — Vol. 59. — P. 425—433.
24. Negrin R. S., Haenber D. H., Nagler A. et al. // Ann. Int. Med. — 1989. — Vol. 110. — P. 976—984.
25. Nicola N. A. // Int. J. Cell Cloning. — 1987. — Vol. 15. — P. 1—15.
26. Pedersen-Bjergaard J., Philip P., Pederse N. T. et al. // Cancer. — 1984. — Vol. 54. — P. 452—458.
27. Powell B. L., Capizzi R. L., Jackson D. V. et al. // Leukemia. — 1988. — Vol. 2. — P. 153—156.
28. Rheingold J. J., Kaufman R., Adelson R. et al. // N. Engl. J. Med. — 1963. — Vol. 268. — P. 812—815.
29. Rosenthal D. S., Moloney W. C. // Blood. — 1984. — Vol. 63. — P. 314—318.
30. Rowley J. D., Golomb H. M., Vardiman J. W. // Blood. — 1984. — Vol. 58. — P. 759—768.

31. Tefferi A., Thibodean T. N., Solberg L. A. // *Blood*. — 1990. — Vol. 75. — P. 1770—1773.
32. Thompson J. A., Lee D. J., Kidd P. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1989. — Vol. 7. — P. 629—637.
33. Tricot G., De Bock R., Dekker A. W. et al. // *Brit. J. Haematol.* — 1984. — Vol. 58. — P. 231—240.
34. Tricot G., Mecucci G., Van den Berghe H. // *Brit. J. Haematol.* — 1986. — Vol. 63. — P. 609—614.
35. Tricot G., De Wolf-Peters C., Veitink R. et al. // *Brit. J. Haematol.* — 1984. — Vol. 57. — P. 423—435.
36. Vadhan-Raj S., Broxmeyer H. E., Spitzer G. et al. // *Blood*. — 1989. — Vol. 74. — P. 1491—1498.
37. Vadhan-Raj S., Keating M., Le Maistre A. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1987. — Vol. 317. — P. 1545—1548.
38. Weisdorf D. J., Oken M. M., Johnson G. J. // *Brit. J. Haematol.* — 1983. — Vol. 55. — P. 691—703.
39. Wish J. S., Criffin J. D., Kufe D. W. // *N. Engl. J. Med.* — 1983. — Vol. 309. — P. 1599—1602.
40. Joseph A. S., Clinkotai K. J., Hunt L. et al. // *Brit. J. Cancer*. — 1982. — Vol. 46. — P. 160—166.

Поступила 18.03.94

© Коллектив авторов, 1994
УДК 616.24-006.6-085.277.3

Н. С. Бесова, В. А. Горбунова, В. В. Брюзгин,
А. Ф. Маренич

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОВОГО ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКОГО ВИНКААЛКАЛОИДА НАВЕЛЬБИНА ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

НИИ клинической онкологии

Новый полусинтетический винкаалкалоид навельбин (5-норангидровинбластин) был получен Р. Potier и соавт. в Институте химии природных соединений во Франции в 1979 г.

Как известно, механизм противоопухолевой активности винкаалкалоидов связан с их способностью препятствовать полимеризации тубулина — структурного белка, ответственного за построение микротубулярных систем клетки [36]. Деполимеризация тубулина микротрубочек митотического веретена, появляющегося во время деления клетки, препятствует формированию последнего, что приводит к остановке митоза в метафазе. Этот же механизм лежит в основе нейротоксического действия винкаалкалоидов: деполимеризация тубулина аксональных микротрубочек приводит к их спирализации с образованием плотных трудно диссоциирующих паракристаллических структур, которые, накапливаясь, повреждают аксон [19].

Являясь, как и все винкаалкалоиды, так называемым веретенным ядом, навельбин в то же время обладает некоторыми особенностями. Работы по изучению влияния винкаалкалоидов на различные типы микротрубочек [6, 19] показали, что деполимеризация кинетический митотического веретена происходит при концентрации винкрестина 2,5 ммоль/л, винбластина и навельбина 5 ммоль/л. Однако деполимеризация, вызываемая

винкрестином и винбластином, не была полной, только навельбин в высокой концентрации вызывал полную деполимеризацию всех микротрубочек и остановку митоза в конце профазы. Все три препарата оказывали влияние и на аксональные микротрубочки, однако активная концентрация была различной: для винкрестина 5 ммоль/л, для винбластина 30 ммоль/л, для навельбина 40 ммоль/л.

Таким образом, было показано, что навельбин, обладая идентичной другим винкаалкалоидам цитотоксичностью, оказывает меньший повреждающий эффект на нервные клетки, что увеличивает его терапевтический индекс.

Экспериментальное изучение противоопухолевой активности навельбина [11] показало, что он, как и винбластин, активен в отношении клеток карциномы яичников человека (A-2780) более чем винкрестин, но менее чем винбластин активен в отношении линии клеток мышиной лейкемии L1210 и обладает большей чем другие винкаалкалоиды активностью в отношении клеточной линии бронхиальной эпидермоидной карциномы человека NSCLC-N6C2 и B-16 меланомы.

Дальнейшее изучение навельбина с использованием опухолевых ксенотрансплантатов человека показало его превосходящую по сравнению с другими винкаалкалоидами активность в отношении немелкоклеточного рака легкого, рака желудка. Он также оказался активен при раке молочной железы, толстой кишки.

Фармакокинетические параметры навельбина у человека характеризуются длительным периодом полувыведения (около 40 ч), большим объемом распределения (75,6 л/кг). В высокой концентрации препарат накапливается в селезенке, печени, почках, легочной ткани. Метаболизм навельбина осуществляется в печени, основная часть препарата экскретируется с желчью, поэтому основным путем выделения (70%) является фекальный, с мочой выделяется менее 20% (25).

Изучение противоопухолевой активности навельбина в комбинации с другими цитостатиками на животных [11] показало, что его сочетание с винкрестином, 5-фторурацилом и метотрексатом не дает реального аддитивного эффекта, но может усиливать токсичность. Комбинация навельбина с адриамицином, ифосфамидом, циклофосфаном, актиномицином-D и митомицином-C не приводит к увеличению эффекта, но и не усиливает токсичность. При сочетании навельбина с этопозидом и цисплатином выявлен синергизм активности без увеличения токсичности, подтвержденный индексом времени жизни.

Первая фаза клинического изучения навельбина [15, 32] включала больных, которым ранее проводилась интенсивная полихимиотерапия по поводу гематологических или солидных опухолей (в том числе и с включением винкаалкалоидов); общее состояние больных, по шкале ВОЗ, оценивалось менее 2. Навельбин вводился внутривенно 1 раз в неделю, стартовая доза составляла 3 мг/м², максимальная доза 36 мг/м². Повышение дозы осуществлялось согласно режиму Фиббоначчи, каждый дозовый уровень включал по крайней мере 2 больных.

Было показано, что дозолимитирующей токсичностью была гематологическая (особенно лейкопения и