

### RECIDIVELE LEUCEMIEI ACUTE PROMIELOCITARE Valentina Gladâș, Ion Corcimar, Maria Robu, Iurii Chelea, Vasile Musteață, Irina Mocanu

Catedra Hematologie și Oncologie a USMF "N. Testemițanu"  
Instituție Medico-Sanitară Publică Institutul de Oncologie din Moldova

#### Summary

##### *Relapses of acute promyelocytic leukemia*

We have followed up 67 patients with acute promyelocytic leukemia, who underwent combined treatment with ATRA and polychemotherapy (PCT). Complete remissions were achieved in 55 (82,1%) cases. Early relapses were registered in 9 (34,6%) patients. Late relapses developed in 17 (66,4%) cases, four of these patients abolished the treatment. Relapses more often (82,4%) develop in the patients in first 3 years of complete remission, but in following years the frequency of relapses is significantly reduced. Repeated combined treatment with ATRA and PCT appeared to be efficient in 5 (23,8%) cases.

**Key words:** Acute promyelocytic leukemia, All-trans-retinoic acid, relapse.

#### Rezumat

Sub supraveghere s-au aflat 67 de bolnavi de leucemie acută promielocitară, care au primit tratament cu ATRA în combinație cu polichimioterapie. Remisiuni complete au fost obținute la 55 (82,1%) bolnavi. Recidive precoce au fost constatate la 9 (34,6%) pacienți, recidive tardive în 17 (66,4%) cazuri. Recidivele mai frecvent (82,4%) au apărut în primii 3 ani de remisiune completă, ulterior cu scăderea lor considerabilă. Remisiune completă în tratamentul recidivelor a fost obținută la 5 (23,8%) bolnavi.

**Cuvinte cheie:** acid All-trans-retinoic, leucemie acută promielocitară, recidive.

#### Actualitatea

Leucemia acută promielocitară (LAP) este una din cele mai grave forme de leucemii acute mieloide, care se caracterizează prin sindrom hemoragic pronunțat și foarte frecvent prin leucopenie. Administrarea chimioterapiei deseori întensifică sindromul hemoragic, fiind cauza decesului în 30% de cazuri (7). Supraviețuirea fără recidive la bolnavii de LAP cu inducerea remisiunii numai cu polichimioterapie (PChT) peste un an a constituit 50%, peste 5 ani 40% (9).

În anul 1986 în China pentru prima dată în tratamentul LAP a fost folosit acidul all-trans-retinoic (ATRA), care favorizează diferențierea celulelor blastice, evitând aplazia profundă a măduvei osoase și a complicațiilor infecțioase legate de ea (4). ATRA repede jugulează sindromul hemoragic, fapt ce micșorează letalitatea în urma complicațiilor hemoragice până la 2-5% (1,3,9).

În anul 1993 a fost propus protocolul European de tratament al LAP, care include ATRA și chimioterapia cu cytozar și daunorubicin (11). Folosind un asemenea tratament combinat au fost obținute remisiuni complete în 85-95% de cazuri (3,6,9,10).

ATRA cu monochimioterapia cât și ATRA cu PChT utilizate în perioada de inducere a remisiunii au asigurat obținerea remisiunilor complete într-un procent similar – 94% și 95%, respectiv (1,8,11).

Administrarea ATRA se recomandă de utilizat din prima zi de stabilire a diagnosticului timp îndelungat, fiind în prezent o axiomă în tratamentul LAP. Conform ultimelor date, chimioterapia în doze mari se indică concomitent cu ATRA, ceea ce micșorează semnificativ numărul de recidive, în comparație cu administrarea mai tardivă a PChT. Tratamentul cu ATRA

nu trebuie să influențeze asupra dozei preparatelor citostatice. Folosirea ATRA în tratamentul de consolidare și menținere pozitiv influențează asupra indicilor duratei perioadei fără recidive. Conform datelor grupului PETHEM (9) combinația ATRA cu PChT în perioada consolidării remisiunii complete micșorează numărul de recidive după 3 ani de la 20,1% până la 6%. Studiarea rezultatelor tratamentului randomizat a arătat eficacitate mai înaltă a combinării ATRA cu PChT: în decursul primilor 2 ani de la obținerea remisiunii complete recidive s-au dezvoltat la 7% pacienți spre deosebire de cazurile când a fost utilizată numai PChT sau numai ATRA (25% și 13,5% respectiv) (10).

S-a observat că recidivele mai frecvent apar în primii 3 ani după obținerea remisiunii complete (2,5,10).

Importanți factori de prognostic asupra supraviețuirii pacienților cu LAP sunt numărul de leucocite și trombocite, conform căreia se deosebesc 3 grupuri de risc:

risc minimal - când numărul de leucocite este mai mic de  $10,0 \times 10^9/l$  și trombocite mai mare de  $40,0 \times 10^9/l$ ;

risc mediu – când numărul de leucocite este mai mic de  $10,0 \times 10^9/l$  și trombocite mai mic de  $40,0 \times 10^9/l$ ;

risc înalt - numărul de leucocite este mai mare de  $10,0 \times 10^9/l$ .

S-a observat că procentul recidivelor este mai înalt (12,4%) în grupul pacienților cu risc înalt, față de grupul de bolnavi cu risc minimal (3,3%) (1,2).

Luând în considerație cele expuse prezintă interes studierea frecvenței recidivelor, factorilor de risc și termenilor de dezvoltare a recidivelor la pacienții cu LAP cu remisiune completă.

### **Scopul**

Studierea frecvenței factorilor de risc și termenilor de dezvoltare a recidivelor la pacienții cu LAP cu remisiune completă.

### **Material și metode**

Studiul curent a înrolat 67 bolnavi de LAP în vârstă între 17- 68 ani, (media de vîrstă- 48,6 ani).

În tratament pentru inducerea remisiunii a fost folosit diamalin (firma „Sindan” România) și vesanoid (firma “La Roche”), care reprezintă acidul all-trans-retinoic (ATRA). Preparatul s-a administrat câte 75 mg/zi. Inducerea remisiunii a fost efectuată cu monoterapie cu ATRA la 27 bolnavi, tratament combinat (ATRA și PChT după schema “7+3” sau “5+2”) la 40 bolnavi. La pacienții cu remisiune completă în scopul consolidării remisiunii, au fost administrate 2-3 cicluri de PChT după aceleași scheme în ambele grupuri de bolnavi. Pentru tratamentul de menținere au fost folosite cicluri de PChT conform principiilor de tratament al leucemiilor acute mieloide concomitent cu ATRA în 36 cazuri și numai PChT la 18 bolnavi în decurs de 2-3 ani. Într-un caz, luând în considerație patologia cardiacă severă, tratamentul de menținere s-a efectuat numai cu ATRA.

### **Rezultate și discuții**

Repartizarea bolnavilor în funcție de vîrstă și sex a evidențiat că LAP s-a dezvoltat mai frecvent la femeii și persoanele în vîrstă 21-40 de ani, după care urmează vîrstă de 41-60 de ani. Rar LAP au fost diagnosticate la persoanele în vîrstă de 17-20 de ani și de peste 60 de ani (tab.1)

În tabloul clinic sindromul hemoragic în diferită măsură manifestat a fost prezentat la toți pacienții, febră – la 32, hepatomegalie moderată – la 26, splenomegalie – la 6 bolnavi. Numărul de leucocite a variat între  $0,6$  până la  $25,0 \cdot 10^9/l$ .

Repartizarea bolnavilor în conformitate cu gradul de risc al LAP denotă că în majoritatea cazurilor (62,7%) au fost pacienții cu risc mediu al maladiei (tab.2).

Tabelul 1

**Distribuirea pacienților de LAP după vârstă și sex**

<i>Vârsta (ani)</i>	<i>Numărul de bolnavi</i>	<i>Sexul</i>	
		<i>bărbați</i>	<i>femei</i>
17 – 20	5	2	3
21 – 40	31	15	16
41 – 60	25	6	19
> 60	6	1	5
<b>În total</b>	<b>67</b>	<b>24</b>	<b>43</b>

Tabelul 2

**Distribuirea pacienților în funcție de gradul de risc al LAP**

<i>Gradul de risc al LAP</i>	<i>Numărul de bolnavei</i>	
	<i>abs.</i>	<i>%</i>
minimal	9	13,4
mediu	42	62,7
înalt	16	23,9
<b>În total</b>	<b>67</b>	<b>100</b>

În rezultatul tratamentului efectuat remisiuni complete au fost obținute la 55 (82,1%) bolnavi. Remisiuni complete n-au fost obținute la 12 pacienți deoarece au decedat în perioada de inducere a remisiunii: 8 pacienți în rezultatul dezvoltării sindromului „acidul all-trans-retinoic”, 2 – în urma sindromului hemoragic, 2 – de complicații infecțioase.

Eficacitatea tratamentului a fost înaltă în toate grupurile de bolnavi. Remisiuni complete au fost obținute la toți pacienții în vârstă de 17-20 ani (100%), cu aceeași frecvență la persoanele în vârstă de 21-40 de ani și peste 60 de ani (83,9% și 83,3% respectiv). Procentul remisiunilor complete a fost puțin mai mic la bolnavii în vârstă de 41-60 de ani (tab.3).

Tabelul 3

**Eficacitatea tratamentului pacienților cu LAP în funcție de vârstă**

<i>Vârsta, ani</i>	<i>Numărul de bolnavi</i>	<i>Remisiuni complete</i>	
		<i>abs.</i>	<i>%</i>
17-20	5	5	100
21-40	31	26	83,9
41-60	25	19	76,0
>60	6	5	83,3
<b>În total</b>	<b>67</b>	<b>55</b>	<b>82,1</b>

Din 55 bolnavi de LAP cu remisiuni complete recidive s-au dezvoltat în 26 cazuri (47,3%).

Se poate de menționat că procentul recidivelor a fost destul de înalt în toate grupurile de vârstă, însă mai frecvent recidivele au avut loc la pacienții în vârstă de peste 60 de ani (tab.4).

**Frecvența recidivelor la pacienții cu LAP în funcție de vîrstă**

Vîrsta, ani	Numărul de bolnavi cu remisiune completă	Recidive	
		abs.	%
17-20	5	2	40,0
21-40	26	13	50,0
41-60	19	8	42,1
>60	5	3	60,0
<b>În total</b>	<b>55</b>	<b>26</b>	<b>47,3</b>

Recidive precoce pînă la un an s-au dezvoltat la 9 (34,6%) bolnavi, tardive – în 17 (65,4%) cazuri.

Este necesar de evidențiat că majoritatea recidivelor tardive au apărut în al doilea an (52,9%) și al treilea an de remisiune completă (29,5%). După 3 ani recidive au apărut rar (17,6%).

Studierea apariției recidivelor în funcție de gradul de risc al LAP ne-a arătat că recidivele s-au dezvoltat cu aceeași frecvență la bolnavii cu risc minimal și cu grad mediu (44,4% și 44,1% respectiv). Însă se observă o creștere a recidivelor în grupul de pacienți cu risc înalt (58,3%) ce ne indică că în cazurile bolnavilor de LAP, care inițial au avut leucocitoză (leucocitele  $> 10,0 \times 10^9/l$ ) riscul de dezvoltare a recidivelor este mai mare.

Remisiuni complete la pacienții cu recidive ale LAP în rezultatul tratamentului (ATRA în combinație cu PChT după schema “7+3”) au fost obținute numai în 5 (23,8%) cazuri.

Așadar obținerea remisiunilor complete în cazurile de recidive ale LAP este cu mult mai dificil.

**Concluzii**

1. Recidivele LAP s-au dezvoltat mai frecvent la pacienții în vîrsta de peste 60 de ani.
2. Frecvența recidivelor LAP a fost mai înaltă la bolnavii care au avut inițial leucocitoză (leucocite  $> 10,0 \times 10^9/l$ ) în analiza generală a sîngelui.
3. Recidivele în majoritatea cazurilor (88,5%) au apărut în primii 3 ani, rar după 3 ani (11,5%).
4. Vîrsta înaintată și inițial leucocitoza în analiza generală a sîngelui pot fi considerate ca factori de risc în dezvoltarea recidivelor LAP.
5. Eficacitatea tratamentului (ATRA în combinație cu PChT) la pacienții cu recidive ale LAP este joasă (23,8%).

**Bibliografie**

1. Ades L., Guerci A., Raffoux E. et. al. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European ALP Group experience. // Blood, 2010.- v.115. №9.-p.1690-1696.
2. Avvisati G., Lo-Coco F., Paoloni P.F., et. AIDA 0493 protocol for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: very long-term results and role of maintenance. // Blood, 2011.- v.117. №6.-p.4716-4725.
3. Avvisati G., Tallman M.S. All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. // Best Pract Res Clin Haematol. – 2003.-16 (3) – p. 419-432.
4. Daenen S., vellenga E., van Dobbenburgh O.A., Halie MR. Retinoic acid as antileukemic therapy in patient with acute promyelocytic leukemia and aspergillus pneumonia. // Blood.- 1986-vol.67-P. 559-61.

5. Douer D. Advances in the treatment of relapsed acute promyelocytic leukemia. // Acta Haematol. – 2002 – 107 (1) – p. 1-17.
6. Ferraro F, Selleri C, Mele G. Et al. Late relapse of acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid and chemotherapy: report of two cases. // Ann Haematol. – 2004.- 9-83 (7). – p.484-486.
7. Löwenberg B, Griffin J.D., Tallman S.M. Acute Myeloid Leukemia and Acute Promyelocytic Leukemia // Abstract Haematol. – 2003.-2. P-124-134.
8. Sanz MA, Lo Coco F, Martin G, et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood*. 2000;96(4): p. 1247-1253.
9. Sanz A.M., Tallman M.S. and Lo-Coca F. Tricks of the trade for the appropriate management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. // Blood, 2005.- 105 (8).- p. 3049-3025.
10. Sanz A., Martin G., Gonzalez et al. Risk – adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the RETHEMA group. // Blood, 2004. – 130. – p. 1237-1243.
11. Miguel A.S., Martin S.T., Francesco Lo-Coco. Practice points, consensus, and controversial issues in the management of patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Haematol.* – 2005.- vol.10, no.10, 806-814.

## **CARACTERISTICA RECIDIVELOR LA PACIENȚII CU LIMFOMUL HODGKIN ÎN STADIILE LOCALE**

**Aliona Danila, Maria Robu, Elena Oleinicova, Larisa Musteață, Valentina Gladăș,  
Sanda Buruiană, Maria Popescu**  
(șef – prof. univ. Ion Corcimar)

Catedra Hematologie și Oncologie USMF “N. Testemițanu”

### **Summary**

#### ***The characteristics of relapses in patients with Hodgkin's lymphoma in local stages***

There were studied clinical peculiarities of relapses in 38 patients aged from 14-68 with Hodgkin's lymphoma (LH) in local complete remission stages. It was established that recurrences developed more frequently in patients aged 21-40 years. The frequency of relapses was higher in patients with stage II of LH and in cases when primary location was in the mediastinum. It was observed that the later complete resolution is obtained during the treatment, there is the greater probability for the appearance of relapse. The relapses in patients with the local stages more frequently occurred within the first 2 years of complete remission with subsequent decrease in the following years.

### **Rezumat**

Au fost studiate particularitățile clinice ale recidivelor la 38 pacienți cu limfomul Hodgkin în stadiile locale în vîrsta de la 14 pîna la 68 ani. S-a constatat că recidivele s-au dezvoltat mai frecvent la pacienții în vîrsta de 21-40 ani. Frecvența recidivelor a fost mai înaltă la pacienții cu stadiul II al limfomului Hodgkin și în cazurile localizării focarului primar în mediastin. S-a observat că cu cât remisiunea completă este obținută la o etapă mai tardivă a tratamentului cu atît mai mare este probabilitatea apariției recidivelor. Recidive mai frecvent au apărut în primii 2 ani după obținerea remisiunii complete cu scăderea lor ulterioară în următorii ani.