

13. Musteață V., Corcimar I., Sofroni M. et al., *GIPAP în Republica Moldova: realizări și perspectivă*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2008; 2 (16): 226 – 228.
14. Musteata V., Corcimar I., *Targeted therapy of chronic myelogenous leukemia: experience of the Institute of Oncology of Moldova*. Archives of the Balkan Medical Union, 2008; 43 (3): 154 – 155.
15. Niederwieser D., *HSCT for chronic myeloid leukemia in adults*. In: Apperley J., Carreras E., Gluckman E. et al., *Haematopoietic Stem Cell Transplantation. European School of Haematology. The EBMT Handbook. 5<sup>th</sup> Edition*. Paris: Herissey, 2008: 388 – 396.
16. O'Brien S., Berman E., Devetten M.P. et al., *Chronic myelogenous leukemia. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. V 2.2009*. National Comprehensive Cancer Network, Inc., 2008: 1 – 47.
17. Ramos J.D., *Gleevec Patient Assistance Program USA. Patient Guide*. Seattle: Cancer Resources & Advocacy, 2004: 1 – 5.
18. Richard R.E., Linenberger M., *Chronic myeloid leukemia*. In: American Society of Hematology Self-Assessment Program. Blackwell Publishing, 2005: 178 – 189.
19. Schubauer-Berigan M.K., Daniels R.D., Fleming D.A. et al., *Chronic myeloid and acute leukemia mortality after exposure among workers at four U.S. nuclear weapons facilities and a nuclear naval shipyard to ionizing radiation*. Radiation Research, 2007; 167: 222 – 232.
20. Spinei L., Lozan O., Badan V., *Biostatistica*. Chișinău: Tipografia Centrală, 2009: 186 p.
21. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al., *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4<sup>th</sup> Edition*. IARC Press, Lyon, 2008.
22. Xenocostas A., *Chronic myelogenous leukemia (CML). Hematology Practice Guideline*. London Health Sciences Centre. London Regional Cancer Program, 2007: 1 – 10.
23. Масляк З.В., *Хронічний мієлоїдний лейкоз*. In: Гайдукова С.М. “Гематологія та трансфузіологія”. Київ: ВПЦ «Три крапки», 2001: 239 – 251.
24. Туркина А.Г., *Хронический миелолейкоз*. In: Воробьев А.И. Руководство по гематологии. Москва: Ньюдиамед, 2003: 251 – 264.

## **EFICACITATEA TRATAMENTULUI LEUCEMIEI ACUTE PROMIELOCITARE LA COPII ȘI ADULȚI**

**Valentina Gladîș, Ion Corcimar, Maria Robu, Iurie Chelea, Elena Oleiniov, Irina Plaschevici, Svetlana Șaraev**

Catedra Hematologie, oncologie și terapie de campanie USMF “Nicolae Testemițanu”  
IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

### **Summary**

#### ***Effective treatment of acute promyelocytic leukemia in children and adults***

Efficacy was studied in 91 patients with acute promyelocytic leukemia (APL) in five age groups: 5-12 years, 13-18 years, 19-40 years, 41-60 years and above 60 years. The treatment with all-trans retinoid acid (ATRA) in combination with cycles polichimioterapie „5+2”, „7+3” was performed in all patients. It was found that LAP has developed more frequently in people aged 19-40. Efficacy of the treatment was higher in age groups 13-18 years, 19-40 years and over 60 years (80%, 85%, 85,7% respectively). Relapses occurred more frequently in children aged 5-12 years (75%) and patients aged over 60 years (66,7%). Age of patients with APL 5-12 years may be considered as an unfavorable prognostic factor.

### **Rezumat**

A fost studiată eficacitatea tratamentului la 91 pacienți cu leucemia acută promielocitară (LAP) în 5 grupuri de vîrstă: 5-12 ani, 13-18 ani, 19-40 ani, 41-60 ani și de peste 60 ani. La toți bolnavii s-a efectuat tratament cu acidul all-trans-retinoid (ATRA) în combinație cu cicluri de polichimioterapie „5+2”, „7+3”. A fost constatat că LAP s-a dezvoltat mai frecvent la persoanele cu vîrsta 19-40 ani. Eficacitatea tratamentului a fost mai înaltă în grupurile de vîrstă 13-18 ani,

19-40 ani și peste 60 ani ( 80%, 85%, 85,7% respectiv).Recidivele LAP au avut loc mai frecvent la copiii cu vârsta 5-12 ani (75%) și pacienții cu vârsta de peste 60 ani (66,7%).Vârsta pacienților cu LAP de 5-12 ani poate fi considerată ca un factor de prognostic nefavorabil.

### **Actualitatea**

Leucemia acută promielocitară (LAP) datorită tratamentului contemporan cu acidul all-trans-retinoic (ATRA) în combinație cu polichimioterapie (PChT) se consideră una dintre cele mai curabile forme ale leucemiilor acute (4,5,8,9). Remisiunile complete în LAP pot fi obținute în 85-90% cazuri (1,23,4). Cauzele principale ale decesului pacienților cu LAP în perioada inducerii remisiunii sunt hemoragiile, complicațiile infecțioase și sindromul de diferențiere (4,6,7). LAP mai frecvent se dezvoltă la adulți în comparație cu copiii (1,3).

Conform datelor literaturii frecvența LAP la copii constituie 10-12% (3). Posibil din aceste considerente majoritatea publicațiilor sunt consacrate rezultatelor tratamentului la adulți. Însă din datele literaturii care sunt puține la număr se poate de evidențiat că în cazurile de LAP la copii în analiza sîngelui periferic se observă leucocitoza, procentul remisiunilor complete este mai mic și frecvența recidivelor LAP este mai înaltă.

Studierea comparativă a rezultatelor tratamentului LAP în aspect de vîrsta este actuală și prezintă interes.

### **Scopul**

Studierea eficacității tratamentului pacienților cu LAP în diverse grupuri de vîrstă.

### **Material și metode**

A fost studiată eficacitatea tratamentului la 91 pacienți cu LAP în vîrsta de la 5 ani pînă la 72 ani (vîrsta medie 37,9 ani). Copii cu vîrsta pînă la 5 ani n-au fost incluși în studiu deoarece în clinica noastră n-a fost nici un caz.

În funcție de vîrstă pacienții cu LAP au fost repartizați în 5 grupuri: 5-12 ani, 13-18 ani, 19-40 ani, 41-60 ani și cu vîrsta de peste 60 ani.

Diagnosticul în toate cazurile a fost confirmat prin cercetarea punctatului medular în care celule blastice au constituit mai mult de 20% ( de la 76% pînă la 92%).

În scopul inducerii remisiunii a fost folosit diamalin ( firma Sindan, România) și vesanoid ( firma “ La Roche”), care prezintă acidul all-trans-retinoic (ATRA). Preparatul a fost indicat în doza 75 mg / zi. Inducerea remisiunii a fost efectuată cu monoterapie cu ATRA la 35 bolnavi, tratamentul combinat (ATRA și PChT dupa schema „7+3” sau „5+2”) la 56 bolnavi. La pacienții cu remisiuni complete în scopul consolidării remisiunii, au fost administrate 2-3 cicluri de PChT dupa 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 50 cazuri și doar PChT la 20 bolnavi în decurs de 2-3 ani.Într-un caz, luînd în considerație patologia cardiacă severă, tratamentul de menținere s-a efectuat doar numai cu ATRA.

### **Rezultate și discuții**

Repartizarea bolnavilor în funcție de vîrstă și sex a evidențiat cu LAP s-a dezvoltat mai frecvent în grupul de vîrstă 19-40 ani (43,9%), după care au urmat persoanele cu vîrsta 41-60 ani (30,8%). LAP rar s-a dezvoltat la copii și pacienții cu vîrsta de peste 60 ani (tab.1).

În grupurile de vîrstă 13-18 ani, 41-60 ani și de peste 60 ani LAP au predominat la femei (80,0%, 78,6% și 85,7%, respectiv). La persoanele cu vîrsta de 19-40 ani LAP s-au dezvoltat apoximativ cu aceeași frecvență la femei și bărbați ( 52,7% și 47,5 % corespunzător). La copiii cu vîrsta de 5-12 ani au predominat băieții (66,7%).

Tabelul 1

**Distribuirea pacienților cu LAP în funcție de vîrsta și sex**

<i>Vîrsta (ani)</i>	<i>Numarul de bolnavi</i>	<i>Frecvența %</i>	<i>Sex</i>	
			<i>Femei abs. (%)</i>	<i>Barbați abs. (%)</i>
5 - 12	6	6,6	2 (33,3)	4 (66,7)
13 - 18	10	10,9	8 (80,0)	2 (20,0)
19 - 40	40	43,9	21 (52,5)	19 (47,5)
41 - 60	28	30,8	22 (78,6)	6 (21,4)
> 60	7	7,8	6 (85,7)	1 (14,3)
<b>În total</b>	<b>91</b>	<b>100</b>	<b>59 (64,8%)</b>	<b>32 (35,2)</b>

La studierea manifestarilor clinice s-a constatat, ca la toți pacienții au fost prezente sindromul anemic și hemoragic. Manifestările clinice au fost identice în toate grupurile de pacienții și nu s-au deosebit în funcție de vîrstă.

În analizele sîngelui periferic numărul de leucocite a variat de la 0,6 pînă la  $50,0 \times 10^9/l$ . Distribuția pacienților cu LAP în funcție de vîrstă și numărul de leucocite (care prezintă un factor prognostic) a arătat că indiferent de vîrstă, la majorarea pacienților au predominat leucocitele de la  $1,0 \times 10^9/l$  pînă la  $10,0 \times 10^9/l$ . Mai rar în toate grupurile de vîrstă în sîngele periferic leucocitele au fost mai mult de  $10,0 \times 10^9/l$  cu o ușoară prevalență la copii (33,3%). Rar la momentul diagnosticării LAP au fost constatate leucocitele mai puțin de  $1,0 \times 10^9/l$  aproximativ cu aceeași frecvență în toate grupurile de pacienți (tab.2).

Tabelul 2

**Distribuirea pacienților cu LAP în funcție de vîrstă și numărul de leucocite**

<i>Vîrsta (ani)</i>	<i>Numărul de bolnavi</i>	<i>Numărul de leucocite</i>		
		<i>&lt; 1,0x10<sup>9</sup>/l abs. (%)</i>	<i>1,0-10,0x10<sup>9</sup>/l abs. (%)</i>	<i>&gt; 10,0x10<sup>9</sup>/l abs. (%)</i>
5-12	6	1 (16,7)	3 (50)	2 (33,3)
13-18	10	1 (10)	6 (60)	3 (30)
19-40	40	7 (17,5)	22 (55)	11 (27,5)
41-60	28	4 (14,3)	19 (67,9)	5 (17,8)
> 60	7	-	5 (71,4)	2 (28,6)
<b>În total</b>	<b>91</b>	<b>13 (14,3)</b>	<b>55 (60,4)</b>	<b>23 (25,3)</b>

În rezultatul tratamentului efectuat remisiuni complete au fost obținute la 71 (78%) bolnavi. Eficacitatea tratamentului a fost înaltă în toate grupurile de pacienți. Însă se poate de menționat că remisiunile complete au fost obținute mai frecvent la pacienții cu vîrsta 13-18 ani, 19-40 ani și de peste 60 ani (80%, 85% și 85,7% respectiv). Procentul remisiunilor complete a fost mai mic la copiii cu vîrsta de 5-12 ani (66,7%) și pacienții cu vîrsta de 41-60 ani (67,9%) (tab.3).

Tabelul 3

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

<i>Vîrsta, ani</i>	<i>Numarul de bolnavi</i>	<i>Remisiuni complete</i>	
		<i>abs.</i>	<i>%</i>
5-12	6	4	66,7
13-18	10	8	80
19-40	40	34	85
41-60	28	19	67,9
>60	7	6	85,7
<b>In total</b>	<b>91</b>	<b>71</b>	<b>78</b>

În timpul inducerii remisiunii au decedat 20 (22%) pacienții: 9 - în rezultatul dezvoltării sindromului de deferențare, 6 - în urma sindromului hemoragic, 2 - de complicații infecțioase, 3 - rezistenți la chimioterapie.

Din 71 bolnavi de LAP cu remisiuni complete recidive s-au dezvoltat în 31(43,7%) cazuri. Recidivele mai frecvent au avut loc la copiii cu vârsta de 5-12 ani (75%) și pacienții cu vârsta de peste 60 ani (66,7%). Puțin mai rar au fost înregistrate recidive ale LAP, aproximativ cu același frecvență, la pacienții cu vârsta 13-18 ani, 19-40 ani, 41-60 ani (tab.4).

Tabelul 4

#### Frecvența recidivelor la pacienții cu LAP în funcție de vârstă

<i>Vârsta, ani</i>	<i>Numarul de bolnavi cu remisiune completa</i>	<i>Recidive</i>	
		<i>abs.</i>	<i>%</i>
5-12	4	3	75
13-18	8	3	37,5
19-40	34	14	41,2
41-60	19	7	36,8
>60	6	4	66,7
<b>In total</b>	<b>71</b>	<b>31</b>	<b>43,7</b>

Așadar, cea mai mică rată a remisiunilor complete a fost constatată la copii cu vârsta 5-12 ani și tot la ei a fost mai mare procentul de dezvoltare a recidivelor LAP. Aceasta ne permite să evidențiem acest grup de pacienți cu un prognostic mai puțin favorabil atât în plan de obținere a remisiunilor complete cât și de menținere a lor.

#### Concluzii

1. LAP s-au dezvoltat mai frecvent la persoanele cu vârsta 19-40 ani.
2. Eficacitatea tratamentului a fost mai înaltă în grupurile de vârstă 13-18 ani, 19-40 ani și peste 60 ani ( 80%, 85%, 85,7% respectiv).
3. Recidivele LAP au avut loc mai frecvent la copiii cu vârsta 5-12 ani (75%) și pacienții cu vârsta de peste 60 ani (66,7%).
4. Vârsta pacienților cu LAP de 5-12 ani poate fi considerată ca un factor de prognostic nefavorabil.

#### 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. et al. 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. Bally C., Fudlallah J., Leverger G., et al. Outcome of acute promyelocytic leukemia (APL) in children and adolescents: an analysis trials of the European APL Group // Jour. Clin. Oncology, 2012.- v.30. №14. p. 1641-1646.
4. De la Serna J., Montesinos P., Vellenga E. et al. Causes and prognostic factors of remission induction failire in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. // Blood, 2008.- v.111, p.3395-3402.
5. Montesinos P., Gonzalis J. et al. Therapy-related myeloid neoplasms in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid and antracycline-based chemotherapy. // Jour.Clin.Oncology, 2010. vol 28, №14, p.3872-3879.
6. Park JH., Qiao B., Panageas K, et al. Early death rate in acute promyelocytic leukemia high despite all-trans retinoic acid. // Blood, 2011.- v.118.p.1248-1254.