

CRITERII DE EVALUARE A PROGNOSTICULUI ÎN LEUCEMIILE ACUTE LIMFOCITARE ALE COPIILOR*

C. Rusnac, Martha Adler, O. Nussbaum, Vera Nussbaum, Olga B. Metz

Leuceimia acută limfocitară (L.A.L.) reprezintă forma cea mai des întâlnită la copii (80—85% a leucemiilor acute) și, în același timp, boala care a dat cele mai favorabile rezultate terapeutice. Cu un tratament adecvat, remisiunea se obține în 85—95% din cazuri în patru săptămîni, iar supraviețuirile ce depășesc 3 și chiar 5 ani sînt, de asemenea, frecvente (3). Există totuși un număr de cazuri la care remisiunea se instalează mai greu sau este de scurtă durată, iar supraviețuirea nu depășește cîteva săptămîni sau luni de viață. Între aceste forme acute, chiar supracute, și cele așa-zis „cronice” de leuceimia acută, la copii se întîlesc aproape toate formele intermediare de evoluție. Majoritatea autorilor consideră că progresul actual în terapeutică depinde tocmai de adaptarea tratamentului la forma de evoluție a bolii. De aceea, pentru a putea stabili un tratament adecvat, diferențiat, medicul pediatru trebuie să aibă posibilitatea formulării prognosticului de evoluție, încă înainte de începerea tratamentului.

Cercetările noastre și analiza statistică a cazuisticii studiate ne-au îngăduit să scoatem în evidență o serie de factori clinici și hematologici, care permit formularea unui prognostic orientativ și folosirea lui în elaborarea schemei de tratament.

Material și metodă

Am cercetat 62 de copii cu L.A.L. internați în clinică în perioada anilor 1972—1980, dintre care am selecționat pentru studiul de față un număr de 40. Nu au fost cuprinși în acest lot copiii care au început tratamentul în alte servicii sau care au venit la noi cu o recădere a bolii. Cei 40 de copii au fost împărțiți în două grupe, diametral opuse din punctul de vedere al inducerii evidentei remisii și al duratei supraviețuirii, elemente esențiale în aprecierea prognosticului. În primul lot au intrat 17 copii la care remisiunea s-a instalat mai greu sau a fost de scurtă durată, ca și supraviețuirea (nu mai mult decît cîteva luni). În al doilea lot au fost cuprinși copiii cu remisiune completă (în număr de 23) și care au supraviețuit peste 18 luni (unii mai mulți ani). Loturile au fost omogene prin vîrsta copiilor, tipul citologic și citochimic de boală, tratamentul de inducere a remisiei, lipsa administrării unui tratament anterior internării și, în sfîrșit investigațiile clinice și de laborator identice pentru precizarea diagnosticului și urmărirea evoluției.

Factorii prognostici studiați au fost: a) clinici: vîrsta la debut, febra, infecțiile, hemoragiile cutanate și sau mucoase, adeno-, splenohepatome-

* Lucrare comunicată la Sesiunea anuală a Centrului de cercetări medicale Tîrgu Mureș, din 27 aprilie 1980.

galia, leziunile sistemului nervos central; b) hematologici: hematiile, hemoglobina, leucocitele, granulocitele, trombocitele, limfoblaștii din sângele periferic și din măduvă; c) radiologici: imagini ale leziunilor osoase și de tumoare mediastinală.

Rezultate și discuții

Rezultatele studiului nostru figurează în tabelul următor:

Tabelul nr. 1

Factorii prognostici	L.A.L. cu remisie parțială și evoluție rapidă (17 cazuri)		L.A.L. cu remisie completă și evoluție mai lungă (23 cazuri)	
	Număr	%	Număr	%
a) clinici				
Vîrsta mică la debut	14	82,3	3	13,0
Febra	16	94,1	21	91,0
Infecții	11	64,7	5	21,7
Hemoragii cutaneo-mucoase	13	76,5	12	52,7
Adenosplenomegalie	12	70,5	7	30,4
Hepatomegalie	12	70,5	5	21,7
Leziuni ale sistemului nervos	11	64,7	3	13,0
b) hematologici				
Hematii sub 2 ml/mmc	10	58,8	9	39,1
Hemoglobină sub 5 g%	10	58,8	7	30,4
Leucocite sub 3000 sau peste 25 000/mmc	14	82,3	10	43,4
Granulocite între 0 și 10 %	12	70,5	14	60,8
Trombocite sub 20 000/mmc	13	76,5	13	56,5
Limfoblaști în sângele periferic peste 40 %	14	82,3	17	73,9
Limfoblaști medulari peste 80 %	9	52,9	12	52,1
c) radiologici				
Leziuni osoase	11	64,7	8	34,7
Tumoare mediastinală	3	17,6	2	8,6

Pe baza acestor rezultate care arată o concentrare mai mare a anumitor factori în grupa copiilor cu remisie parțială și evoluție rapidă spre exitus, comparativ cu lotul copiilor cu remisie completă și supraviețuire mai îndelungată, am stabilit trei grupe valorice descrescînde de factori prognostici, prima grupă conținînd pe cei mai nefavorabili.

Grupa I-a Vîrsta de debut (sub 3 ani, mai ales sub 1 an).
 Leucocitele sub 3000 sau peste 25 000/mmc.
 Limfoblaști în sângele periferic peste 40 %.
 Trombocite sub 20 000/mmc.
 Hemoragii cutanate și/sau ale mucoaselor.

- Grupa a II-a Glanulocite între 0 și 10 ‰.
Adeno- și/sau splenohepatomegalie.
Infecții.
Leziuni ale sistemului nervos central.
Leziuni osoase vizibile radiologic.
- Grupa a III-a Hematii sub 2 mil./mmc.
Hemoglobina sub 5 g ‰.
Limfoblaști medulari peste 80 ‰.
Tumoare mediastinală.
Febră.*

Formularea unui prognostic orientativ pe baza acestei scheme, chiar de la punerea diagnosticului de L.A.L. are o mare importanță pentru nuanțarea tratamentului, cu tot caracterul în general mai favorabil al acestei îmbolnăviri. În raport cu oricare alt tip de leucemie acută. În acest sens, există numeroase cercetări care compară rezultatele tratamentului în funcție de gruparea bolnavilor după criteriile prognostice favorabile sau nefavorabile, dar factorii luați în seamă nu sînt întotdeauna accesibili metodelor curente de investigație sau nu sînt ușor de interpretat. Astfel, schema propusă de Fitzpatrick (2), aparent simplă la prima vedere — și pe care o redăm în tabelul nr. 2 — pe lângă faptul că nu poate fi aplicată tuturor bolnavilor, ignoră o serie de factori importanți pentru prognostic.

Tabelul nr. 2

Stadiul	Vîrsta (ani)	Splenohepatomegalie	Adenomegalie	Leucocite mmc	Macroblaști ‰
I	2—9	—	—	sub 10 000	sub 10
II a	2—9	+	—	sub 25 000	sub 10
II b	10—16	+	+	peste 25 000	peste 10
III	0—2	+	+	peste 100 000	peste 10

Metoda propusă de Máthé (7) pe bază de subtipare citologică, deși obiectivă este laborioasă și nu ține seama de factorii clinici, iar recenta clasificare FAB (1), care propune o ordonare precisă a caracterelor morfologice (între altele aprecierea mărimii celulelor blastice în microni), nu stă, bineînțeles, la îndemîna laboratoarelor clinice obișnuite.

Schema propusă de noi are avantajul că ia în considerare simptome clinice și factori hematologici obișnuți care stau la dispoziția clinicianului din chiar momentul stabilirii diagnosticului de L.A.L. și care pot fi folosiți imediat și pentru formularea prognosticului. Astfel, rezultă din studiul întreprins de noi valoarea prognostică nefavorabilă a unor caracteristici cărora observația clinică și metodele curente de laborator le-a acordat încă de multă vreme credit în stabilirea modului de evoluție a unei L.A.L., precum: vîrsta mică, leuco- și trombocitopenia severă, prezența hemoragiilor, adeno- și sau splenohepatomegaliei, a leziunilor sistemului nervos central, numărul foarte crescut de limfoblaști în singele periferic.

* Febra fiind prezentă la marea majoritate a bolnavilor leucemici, nu constituie, prin ea însăși, un factor de prognostic nefavorabil, decît însoțind o infecție acută.

Preponderența acestor factori de prognostic nefavorabil la un caz dat, trebuie să ducă la intensificarea chimioterapiei, în sensul că de la început să se utilizeze mai multe citostatice (în afara vincristinei și predonisului) într-o asociație și succesiune care să permită obținerea de rezultate terapeutice superioare.

Concluzii

Prognosticul imediat al cazurilor foarte grave de L.A.L. ar putea fi ameliorat, dacă s-ar lua în considerare criteriile de apreciere a evoluției propuse de noi — criteriile obișnuite, ușor de stabilit chiar din momentul precizării diagnosticului. Astfel, la copiii la care se întâlnește o frecvență mai mare a factorilor de prognostic nefavorabil, tratamentul de inducere a remisie ar putea fi suplimentat cu noi citostatice (daunorubicina și sau citarabina), pe lângă cele curent folosite, în ciuda faptului că avem de-a face cu o L.A.L. al cărei prognostic se consideră, în general, mai bun decât al celorlalte leucemii acute.

Bibliografie

1. *** — FAB (Groupe cooperatif Franco—Americain—Britannique) — Classification des leucémies aiguës, in: Actualités hématologiques, ed. J. Bernard, X-ème série, Ed. Masson et Cie, Paris, 1976, 135; 2. Fitzpatrick J., Lieberman N., Sinka L. F.: *Cancer* (1974), 33, 1376; 3. Geormăneanu M.: *Pediatrie*, Ed. did. și ped. București, 1978, 435; 4. Gibson R., Graham S.: *New Engl. J. Med.* (1974), 290, 11, 583; 5. Gingold N.: *Cum tratăm leucemiile*, Ed. med. București, 1972; 6. Goldiș Gh.: *Pediatria* (1974), 2, 153; 7. Hrodek O., Hyniova H.: *Haematologia* (1976), 10, 1, 33; 8. Máthé G., Amiel J. L., Schwarzenberg L., Schneider M., Cattan A., Hayat M., De Vassal F., Sterescu M., Jamin C., Lafleur M., Pouillart P.: *Reveurop. Etud. Clin. Biol.* (1971), 16, 6, 554; 9. Miller D. R.: *J. Pediat.* (1975), 87, 4, 672; 10. Simoné J. V., Verzosa M. S., Rudy J. A.: *Cancer* (1975), 36, 6, 2099.

C. Rusnac, Martha Adler, O. Nussbaum, Vera Nussbaum, Olga Metz

CRITERIA OF EVALUATING THE PROGNOSIS IN ACUTE LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA OF CHILDREN

The authors have investigated two groups of children with acute lymphocytic leukaemia, quite opposed from the viewpoint of prognosis. In the group of 17 children with partial remission and rapid evolution towards the exitus, they have found most unfavourable prognostic factors concentrated, as compared to the 23 children having complete remission and surviving for a longer period of time. Based on the preponderance of the relevant factors, they have established three groups of decreasing values, the first one including the least favourable factors. In the acute lymphocytic leukaemia cases with unfavourable prognosis — established according to the evaluation factors studied — they recommend the completion of the remission — inducing treatment of with new cytostatics besides vincristine and prednisone.

Sosit la redacție: 27 septembrie 1980.