

# Rezultatul röntgenterapiei în leucemii



DOCTORAT IN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE  
PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ ÎN ZIUA DE 16 DECEMBRIE 1937

DE

**CORNEL COSTINA**

**CLUJ**

„PALLAS“ INSTITUT DE ARTE GRAFICE

Strada A. Vlăhuță No. 3.

1937.

# Rezultatul röntgenterapiei în leucemii



DOCTORAT IN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE  
PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ ÎN ZIUA DE 16 DECEMBRIE 1937

DE

**CORNEL COSTINA**

INST. MED. FARM. TG-MUREȘ
ORV. TUD. GYÓGYSZ. INT. MYH.
Szék. Centrala-Köznevel. Könyvtár
Leír. sz. <u>11333</u> / <u>105</u>
<b>CLUJ</b>

23 MAY 2005

„PALLAS“ INSTITUT DE ARTE GRAFICE  
Strada A. Vlăhuță No. 3.  
1937.

**UNIVERSITATEA „REGELE FERDINAND I.” DIN CLUJ**  
**FACULTATEA DE MEDICINĂ**

---

**Decan: Prof. Dr. D. MICHAIL.**

*Profesori:*

Clinica stomatologică . . . . .	D-1.	Prof. Dr.	Aleman I.
Bacteriologie . . . . .	"	"	Baroni V.
Fiziologia umană . . . . .	"	"	Benetato G.
Istoria medicinei . . . . .	"	"	Bologa V.
Patologia generală și experimentală . . . . .	"	"	Botez A. M.
Clinica oto-rino-laringologică . . . . .	"	"	Buzoianu Gh.
Istologia și embriologia umană . . . . .	"	"	Drăgoiu I.
Semiologie medicală . . . . .	"	"	Goia I.
Clinica ginecologică și obstetricală . . . . .	"	"	Grigoriu C.
Clinica medicală . . . . .	"	"	Hașteganu I.
Medicina legală . . . . .	"	"	Kernbach M.
Chimia biologică . . . . .	"	"	Manta.
Clinica oftalmologică . . . . .	"	"	Michail D.
Clinica neurologică . . . . .	"	"	Minea I.
Igiena și igiena socială . . . . .	"	"	Moldovan I.
Radiologia medicală . . . . .	"	"	Negru D.
Anatomia descriptivă și topografică . . . . .	"	"	Papilian V.
Clinica chirurgicală } . . . . .	"	"	Pop A.
Medicina operatoare }	"	"	
Clinica infantilă . . . . .	"	"	Popovici Gh.
Farmacologia și farmacognozia (supl.) . . . . .	"	"	Popovici Gh.
Clinica dermato-venerică . . . . .	"	"	Tătaru C.
Clinica urologică . . . . .	"	"	Țeposu E.
Chimia medicală . . . . .	"	"	Secăreanu
Balneologia . . . . .	"	"	Sturza M.
Clinica psihiatrică . . . . .	"	"	Urechia C.
Anatomia patologică . . . . .	"	"	Vasiliu T.
Fizica medicală . . . . .	Conf.	Dr.	Bărbulescu
Igiena generală . . . . .	Agreg.	Dr.	Zolog

**JURIUL DE PROMOTIE**

**Președinte:** D-nul Prof. Dr. D. Negru

**Membrii:** {

"	"	"	T. Vasiliu.
"	"	"	C. Tătaru.
"	"	"	M. Kernbach.
"	"	"	G. Benetato

**Supleant:** Dl. Doc. Dr. I. Gavrilă.

## Istoricul și evoluția concepției în leucemii.

Individualizarea acestei boli se leagă de numele marelui anatomo-patolog Virchow, care în anul 1845 descrie o boală necunoscută până aci, pe care o numește „Weissblutigkeit“ (sângele alb).

Boala aceasta a fost observată cu trei ani mai înainte de aceasta, de Craigie și descrisă apoi cu o lună înainte de descoperirea lui Virchow, de Bennet, care o consideră ca o „purulență“ a sângelui cu mărirea splinei și a ficatului. Virchow interpretează mărirea numărului leucocitelor nu în sensul unei purulențe, ci o consideră ca o „leucopatie“ în legătură directă cu splina.

Această leucopatie el o denumește Leukoemia. A urmat o serie de discuții între acești doi asupra priorității descoperirii acestei boli și asupra denumirii ei. Bennet o numea „leucocitemie“, numire care a fost acceptată foarte repede de școala franceză. Totuși cuvântul de leucemie s'a încetățenit mai repede, însă cu un alt sens decât cel etimologic, înțelegându-se prin dânsul procese hiperplazice ale organelor hematopoetice.

În anul 1847, doi ani în urma primei descoperiri, Virchow, publică o serie de cazuri pe cari le grupează în două forme cu totul diferite: leucemii ganglionare și splenice.

Lui Vogel îi revine meritul de a fi diagnosticat pentru prima dată o leucemie în timpul vieții.

De aci înainte urmează o serie de noi descoperiri în cadrul acestei boli. Astfel: Neumann stabilește încă o formă de leucemie, cea medulară; totodată arată că măduva poate fi alterată atât în leucemia splenică cât și în

cea ganglionară. Ehrlich, pe baze istologice distinge două feluri de leucemii : limfatice și mieloide, arătând totodată că nu e vorba de o boală a unor organe (splină, ganglioni) ci o boală a țesutului limfatic sau mieloid. Deci după Ehrlich nu vom vorbi de leucemii ale ganglionilor sau ale splinei, ci de leucemii limfatice și mieloide, după cum se constată înmulțirea limfocitelor sau a celulelor mieloide în sânge.

Urmează apoi descoperirile lui Naegeli (1900) a lui Pappenheim, Maximow, etc. cari studiind embriologia elementelor sanguine observă că în sângele leucemicilor se găsesc o serie de celule tinere mieloide sau limfatice.

Aceste descoperiri aduc după sine noua concepție asupra leucemiilor, emisă de Ferrata, anume concepția celulară. Acesta consideră leucemia ca o hiperplazie a celulei țesutului hematopoetic.

În rezumat, vedem că în evoluția concepției asupra leucemiei putem distinge trei faze : întâi, faza anatomică a lui Virchow cu leziunile organice hematopoetice, splină și ganglioni ; apoi faza istologică a lui Ehrlich cu leziunile țesutului limfatic și mieloid ; și în fine faza a treia, celulară a lui Ferrata, cu hiperplazia celulelor hematopoetice.

## Frecvență și clasificare.

Leucemia, deși nu este prea frecventă, totuși nu poate fi considerată ca o boală rară, căci se întâlnește relativ destul de des; astfel Institutul de Radiologie din Cluj, a avut în medie anual câte cel puțin 5—6 cazuri.

Este răspândită pe tot globul, găsindu-se la ambele sexe.

Se pare însă că bărbații ar fi mai des afectați decât femeile, iar dintre aceștia cei în vârstă adultă, găsindu-se mult mai rar la copii și bătrâni.

Dintre formele de leucemii cea mai frecventă este leucemia mieloidă cronică, după care urmează limfadenoză cronică apoi cele acute.

Clasificarea leucemiilor se face din două puncte de vedere și anume: din punct de vedere anatomo-patologic și din punct de vedere clinic, cu alte cuvinte avem o clasificare anatomo-clinică.

Din punct de vedere anatomo-patologic avem:

1. leucemii și
2. aleucemii.

Această împărțire se face după numărul de leucocite, în cele aleucemice numărul fiind normal sau chiar leucopenic ori ceva mai ridicat decât normal.

Cele leucemice le împărțim iarăși în:

- a) mieloide și
- b) limfatice,

după predominanța celulelor tinere mieloide ori limfatice.

Din punct de vedere clinic le împărțim în:

1. acute și
2. cronice.

Cele acute pot fi: supra acute, acute, și subacute.

## Anatomia patologică.

Din punct de vedere anatomo-patologic, leucemiile se caracterizează prin alterațiuni ale organelor hematopoetice: splină, ganglioni, măduvă osoasă și sânge.

*Splina* poate atinge dimensiuni considerabile. Astfel în leucemia mieloidă cronică greutatea ei variază între 2—10 kgr. Forma se modifică având un aspect mai globulos cu marginele rotunzite.

Consistența la început este moale apoi devine din ce în ce mai dură. Capsula prezintă îngroșeli, din loc în loc, ca niște plăci albicioase de o consistență dură, cari pot adera uneori de diafragm ori peritoneu. La secțiune ne prezintă o suprafață netedă de culoarea cărnii, roșie palidă. În general aspectul macroscopic al splinei nu este caracteristic.

Istologic. Secțiunea istologică are un aspect omogen cu celule rotunde, foarte variate ca mărime. Foliculii lipsesc cu desăvîrșire.

La o examinare cu imersie observăm că elementele celulare seamănă foarte mult cu celulele din măduva osoasă, sunt așa numite celule mieloid: mieloblaști, mielociți, hematii nucleate, polinucleare și eosinofile.

Cum se explică prezența acestui țesut mieloid în splină?

Ehrlich l-a considerat ca o metastază, adică elementele celulare din măduvă sunt duse și localizate în splină unde produc un țesut mieloid. Astăzi aproape toți autorii sunt de acord, că nu este vorba de o metastază, ci de o metaplasie a elementelor splinei, a cărei cauză nu se cunoaște.

În leucemia limfatică cronică splina nu ajunge nici odată dimensiunile văzute la cea mieloidă. Și aci este dură, dar de o culoare cenușie mult mai închisă decât în mieloză.

Istologic observăm că arhitectura normală a splinei este cu totul schimbată, neputându-se face o deosebire între foliculi și pulpă. Splina are aspectul unui folicul ganglionar.

În leucemiile acute atât mieloide cât și limfatice

splina este foarte puțin mărită de volum. Consistența este moale ca și în splinele din boalele infecțioase.

*Ganglionii* aproape în totalitate precum și foliculii din măduva osoasă, mucoase, intestine pot fi măriți de volum.

În limfadenoză leucemică cronică ganglionii atât cei superficiali cât și cei profunzi cervicali, mediastinali, retroperitoneali sunt tumefacți având mărimea unei nuci sau cât un ou de găină.

Ganglionii sunt izolați unul de altul, formează pachete neregulate, au o consistență mai mult moale, nu sunt aderenți de piele, fără nici un semn de inflamație.

La secțiune ni se prezintă o suprafață omogenă, umedă, de culoare albă cenușie. Istologic și aci constatăm o arhitectură alterată, toată suprafața fiind formată de limfoblaști. La periferie se mai observă un rest de țesut limfatic normal.

În leucemia mieloidă cronică mărirea ganglionilor este moderată, rareori atingând dimensiuni mai mari (cât o nucă). Ganglionii sunt moi, izolați nu aderă de pielea care îi acoperă. Istologic găsim celule mieloidă: mieloblaști, mielociți, eozinofile. Într'un stadiu mai înaintat structura ganglionului se apropie de cea a măduvei osoase.

În leucemiile acute mai ales leucemice toți ganglionii sunt măriți (între un bob de fasole și un ou de găină), sunt duri, elastici, izolabili, câteodată formând pachete compacte regionale.

Istologic tabloul se aseamănă cu cel din stările cronice.

*Măduva osoasă* atât macro cât și microscopic prezintă modificări evidente.

Astfel în mieloză leucemică cronică măduva oaselor lungi este transformată în măduvă activă, cu o culoare roșie sau cenușie rozată sau gălbue, uneori difluentă alte ori destul de consistentă încât se poate tăia în bucăți. Istologic se vede o înmulțire a mielociților, a mieloblaștilor și unerori a ertroblaștilor.

În limfadenoză leucemică măduva e de culoare roșie închisă, palidă sau chiar cenușie, are o consistență mai dură putându-se scoate ca un cilindru din cavitatea osu-



lui. Istologic se observă limfocite și resturi de elemente mieloide.

În leucemiile acute pe lângă caracterele macroscopice de mai sus, istologic găsim celule mononucleare uneori rari granulocite și mulți hemocitoblaști sau limfocitoși tineri.

*Sângele* este acela care ne pune pe calea diagnosticului întotdeauna. Macroscopic nu se poate deosebi de cel normal; după coagulare vedem că deasupra hematiilor și chiagului se depune un strat de culoare albă cenușie cu aspect purulent.

Din punct de vedere istologic diferă foarte mult după forma leucemiei. Astfel în leucemia mieloidă cronică vom avea următorul tablou sanguin:

Hematiile, la început numărul lor poate fi normal pentruca mai târziu să scadă și să dea o anemie oligocitemică, care se traduce prin paliditatea pielii și a mucoaselor. Morfologic putem găsi unele modificări ale hematiilor ca în toate anemiile secundare.

Se observă în special o policromatofilie, o anizocitoză și hematii cu granulațiuni. Mai putem găsi eritroblaști și normoblaști.

Leucocitele numeric sunt foarte mult crescute, cifra lor putând atinge un milion și chiar mai mult. Caracterul patognomonic al boalei nu-l formează numărul ci unele forme tinere de leucocite, care în mod normal nu se găsesc în sânge ci numai în măduva osoasă.

*Sângele*, cu alte cuvinte este invadat cu celulele mieloide ale măduvei. Procentul cel mai mare dintre acestea îl dau mielociții, cari pot ajunge dela 20—40% din numărul total. Pe lângă formele adulte sunt forme mai tinere ca promielociți, metamielociți și mieloblaști. Polinuclearele scad uneori, alte ori rămân în aceeași proporție de 60—70 la sută indicând în acest caz un prognostic mai bun. Eozinofilele sunt aproape întotdeauna înmulțite, fiind chiar caracteristice leucemiei tipice cronice. Limfociții sunt scăzuți ca procent.

Pentru exemplu voi da tabloul sanguin într'un caz de leucemie mieloidă cronică:

Globule roșii =	4,500.000—1,500.000
	media = 2,500.000
Globule albe =	30.000—1,800.000
	media = 400.000—500.000
Polinucleare	60—70%—15—2%
Eozinofile	6—10%
Limfociți	5—1%
Mieloblaști	8%
Mielociți eo—și neutrofili	30%
Metamielociți	6%
Monociți	4%
Plăcuțele sanguine	500.000—600.000.

Mieloza cronică mai are o formă așa zisă aleuce-mică unde numărul leucocitelor este normal însă găsim elemente tinere mieloide.

În limfadenoză leucemică cronică : globulele roșii nu diminuează decât în faza cașectică, formele tinere de-a lor se găsesc rar.

În tabloul sanguin predomină formele limfocitare mici cari pot ajunge până la 90—95%. Se găsesc și puține forme mari : limfoblaști.

Plăcuțele sunt diminuate.

Iată un tablou sanguin din leucemia limfatică cronică :

Globule roșii	3—4,000.000
Globule albe	2—800.000
Limfociți	50%
Limfoblaști	10%
Monociți	8%
Mielociți	1%
Polinucleare	20%

În forma leucemică a limfadenozei, numărul leucocitelor este normal sau chiar leucopenic însă tabloul sanguin caracteristic, asemănător cu cel de sus.

În leucemiile acute, atât mieloide cât și limfoide tabloul sanguin nu se poate deosebi de cel din leucemiile cronice.

Astfel în mieloza leucemică acută: numărul hematiilor este diminuat el poate ajunge uneori până la 200.000—900.000 pe un  $\text{mm}^3$ .

Numărul globulelor albe atinge cifra de 20—30.000 rar 500.000. Formele tinere sunt acelea ca și în cea cronică: mieloblaști, mielociți, promielociți. Plăcuțele sanguine sunt înmulțite.

În limfadenoză acută tabloul sanguin este același ca și în cea cronică, diferențierea față de cea din urmă făcându-se în mod clinic.

## Etiologia și patogenia leucemiilor.

Cu toate eforturile cercetătorilor, etiologia leucemiilor a rămas și azi necunoscută. Fiecare autor, care s'a ocupat cu această boală a căutat să-și explice într'un fel oarecare etiologia ei.

Multă vreme se credea că e vorba de o inflamație a cărui agent patogen e necunoscut. Witte pune în evidență o spirochetă iar alți autori au descris o serie de bacili și coci cari nici unul nu s'au arătat a fi specifici acestei boli. Ellerman n'a ezitat să creadă în existența unor virusuri, dintre cari unul ar produce mielozele iar altul limfadenozele. N'au fost uitați nici agenții parazitari dintre cari s'au descris foarte multe specii, cari nici una n'au putut fi confirmate.

Teoria neoplazică n'a prins rădăcini căci s'a arătat că nu e vorba de o neoplazie ci de o hiperplazie care se produce pe socoteala țesutului celular hematopoetic răspândit în tot organismul.

S'au invocat apoi anumite momente și boli predispozante pentru leucemie ca: traumatismele cari de multe ori s'au semnalat în antecedentele acestor bolnavi, apoi anumite boli infecțioase ca tuberculoza, sifilisul, malariala, gripa, reumatismul, streptococile, septicemiile, infecțiile intestinale și în fine agenții fizici precum sunt razele X în special, cari ar fi învinuite la producerea leucemiilor la cei cari le manipulează.

Nici cunoștințele asupra patogeniei nu sunt mai avansate cu toate cercetările făcute. Ne aflăm și aci în sfera ipotezelor, cari fiecare caută să explice mecanismul acestei boli.

S'a încercat să se explice această boală prin acțiunea unei substanțe toxice în special tripsina, care se găsește în interiorul leucocitelor, care provoacă o reacție antitriptică în organism.

Antitripsina produsă este insuficientă neputând neutraliza toată tripsina, a cărei exces ar explica o parte din fenomenele leucemice.

Naegeli crede că ar fi vorba despre o turburare endocrină, care ar produce un dezechilibru între țesutul limfoid și mieloid.

Pittaluga și Martelli, crede că e o deviație a leucopoezei datorită infecțiilor cronice, tuberculoză, sifilis pe care le-au avut strămoșii bolnavului.

## Simptomatologia clinică.

*Leucemia cronică mieloidă.* Este forma cea mai des întâlnită dintre leucemii. Afectează mai mult bărbații decât femeile și mai ales vârsta adultă, fiind mult mai rară la copii și bătrâni.

Debutul este insidios tradus prin fenomene necaracteristice ca : slăbire a forțelor, lipsa poftei de mâncare, oboseală și paliditate. Alte ori primele simptome le are din partea splinei, bolnavul simțind o greutate în flancul stâng, observând creșterea unei tumori, care îl îngrijorează și-l face să se prezinte la medic.

Nu este rar nici debutul prin turburări gastro-intestinale, ca greață, vărsături, dureri în regiunea epigastrică. Uneori debută prin fenomene emoragice : epistaxă, hematemeză, purpură. Un simptom important care îl întâlnim adesea în debutul acestor boli, sunt durerile osoase atât spontane cât și la presiune. Oasele fiind friabile, debutul poate să se facă printr'o fractură.

Starea generală este puțin alterată la început. Tem-

peratura e normală rareori putem să întâlnim temperaturi înalte, care și atunci s'ar explica printr'o complicație, pielea este galbenă ajungând la un grad mare de anemie, pe dânsa putând observa fenomene de diateze hemoragice, gripare, pteșii, hematoame, etc.

La examenul obiectiv ceiace ne impresionează este mărirea splinei și a ficatului. Rare sunt cazurile de leucemie mieloidă unde splina să nu fie mărită.

Splina poate atinge dimensiuni foarte mari, putând ajunge în jos până la simfiza pubică, iar înainte putând trece de linia mediană în cealaltă parte.

La palpare splina este dură, cu o suprafață netedă și cu marginile rotunzite.

Ficatul deasemenea este mărit putându-se palpa sub falsele coaste la trei-patru degete sau uneori chiar mai mult. Uneori poate surveni vreun icter prin compresiune.

Ganglionii rareori sunt măriți, mărirea lor este moderată, nu aderă între ei și nici de țesutul inconjurător.

Din partea aparatului respirator de multe ori putem găsi o bronșită cu un oarecare grad de dispnee.

Inima poate să ne prezinte fenomene de insuficiență cardiacă.

*Leucemia limfatică cronică.* Este cea mai frecventă formă după mioza cronică. Și aceasta se întâlnește mai mult la adulți fiind aproape neexistentă la copii și foarte rară la bătrâni.

Debutul ei seamănă cu cel al leucemiei mieloidă. Este lent cu o slăbiciune progresivă, fenomene hemoragice cu tumefierea ganglionilor și uneori a splinei.

La examenul obiectiv constatăm că toți ganglionii atât cei superficiali cât și cei profunzi sunt măriți de volum formând pachete mobile sub piele, izolați, nedureroși de o consistență mai puțin dură.

Splina este aproape întotdeauna mărită fără să atingă dimensiunile din leucemia mieloidă. Restul țesutului limfatic din celelalte organe ca timus, măduvă osoasă, ficat, piele, glande, intestin este deasemenea hiperplaziat.

Simptomele hemoragice apar către sfârșitul bolii și sunt caracterizate prin stări hemofilice cu hemoragii cutanate și mucoase foarte abundente.

Din partea aparatului respirator găsim foarte adesea răgușală, tusă, dispnee, uneori chiar pleurezie exudativă. La nivelul tubului digestiv încă putem găsi afecțiuni de natură limfomatoasă.

În cavitatea bucală se pot constata ulcerăriuni, necroze asemănătoare cu noma, precum și hemoragii gingivale; apoi vom putea găsi hematemeze, dispepsii, diareii scaune sanguinolente. Vom mai găsi apoi simptome din partea sistemului nervos datorite hemoragiilor cerebrale sau trombozelor.

*Leuceмиile acute.* Din punct de vedere clinic, leuceмиile acute, atât cele mieloide cât și cele limfatice, seamănă foarte mult între ele.

Boala debutează brusc, în plină sănătate, fără se prezinte fenomene prodromele, fiind caracterizată prin fenomene: hemoragice, ulcerative și infecțioase.

Formele hemoragice sunt reprezentate prin hemoragiile ele pielei mucoaselor și seroaselor. Pe piele apar tot felul de manifestăriuni hemoragice: peteșii, macule, sufuziuni, Pe mucoase: epistaxis, metrorargii, hemoptizii, hematemeze, melenă. Hemoragiile seroaselor dau pleurezii și pericardite hemoragice.

Formele ulcerative apar la nivelul cavității bucale, faringelui și amigdalelor, Ulcerațiile au un fond necrotic, acoperit cu sfacele necrotice și murdare, ce sângerează; ele exală un miros putrid și gangrenos. Aceste ulcerăriuni servesc ca poartă de intrare a agenților microbieni cari dau o septicemie dând boalei caracterul infecțios cu o temperatură foarte ridicată de tip neregulat, renitent.

Ganglionii limfatici sunt măriți pretutindeni, splina este mărită dasemenea putând atinge dimensiuni aproape ca în formele cronice.

Ca forme istologice vom găsi o formă leucemică și una aleucemică.

Cea leucemică poate fi: mieioidă, limfoidă ori monocitară.

Cea din urma este descrisă de o dată mai recentă și se caracterizează prin predominența celulelor monocitare, care pot ajunge în proporție de 70—75%.

## Diagnostic și diagnostic diferențial.

Elementele pozitive pe care se bazează diagnosticul, în leucemii sunt :

1. tabloul sanguin,
2. examenul clinic și
3. examenul anatomo-patologic.

Cel mai important dintre acestea e tabloul sanguin : Leucocitele am văzut că pot fi mărite ca număr, normale sau leucopenice. Ceia ce e caracteristic sunt elementele tănăre care ne pun întotdeauna pe calea diagnosticului.

În cazurile de leucemii mieloide și limfatice cronice diagnosticul e ușor prin examenul sângelui. În formele aleucemice însă, diagnosticul este foarte dificil, examenul sângelui nefiind caracteristic. Aci va trebui să facem un diagnostic diferențiar față de limfogramul, tuberculoză ganglionară generalizată, cu status timicolimfatic, cu sifilisul și limfosarcomatoza. Diagnosticul diferențiar față de acestea îl vom putea face totuși prin examenul anatomo-patologic sau prin puncția splinei sau a ganglionilor respectivi și prin examinarea punctatului unde vom găsi elemente tinere leucocitare.

Cu mult mai greu este diagnosticul diferențiar în leucemiile acute. Aci va trebui să-l facem față de următoarele sindrome :

1. Față de toate infecțiunile acute septicemice. Hemoculturile pot fi negative când exclud o septicemie, dar nu în mod absolut ; sau homoculturile sunt pozitive când iarăși nu pot exclude o septicemie secundară ori concomitentă. Tabloul sanguin este acela care ne dă cheia diagnosticului.

2. Cu sindromele hemoragripare se face mai ales față de purpură și scorbut. În formele leucemice este ușor, fiind mai greu în cele aleucemice.

3. Cu anemia pernicioasă, forma aplastică. Prezența megaloblaștilor și a megalociților pledează pentru anemia pernicioasă ; lipsa acestora, adică formele aplastice, fac imposibil diagnosticul.

Față de scorbut se face prin anamnează și celelalte simptome clinice ; mersul și durata boalei.

## Evoluție și prognostic.

În toate formele de leucemii evoluția este progresivă ducând inevitabil la moarte. Durata supraviețuirii dela debutul bolii depinde de forma leucemiei. Astfel în leucemiile cronice, limfatice și mieloide bolnavul poate trăi dela câteva luni până la 10—12 ani. Durata medie a acestora este de aproximativ doi ani. Durata maximă de supraviețuire s'a observat într'un caz de leucemie mieloidă și care a fost de 25 ani. În formele de leucemie acută evoluția este mult mai rapidă; cea supraacută durează 2—5 zile, cea acută 2 săptămâni până la 2 luni, iar cea subacută peste două luni.

Aceasta este evoluția formelor de leucemii fără intervenția nici unui tratament. Vom vedea mai jos că prin tratament durata supraviețuirii și a prognosticului să schimbă în mod simțitor.



## Tratamentul.

Dela început trebuie să distingem două feluri de tratamente: un tratament medical și unul radiologic. Ambele urmăresc distrugerea leucocitelor sau oprirea procesului de hiperplazie celulară și îndreptarea consecutivă a stării generale.

*Tratamentul medical.* Aci au fost incercate o sumă întreagă de medicamente, toate putem s'o spunem dela început, fără nici un rezultat, afară de câteva după cum vom vedea care au un efect trecător.

Unii autori în credința că leucemia ar fi datorită unui sifilis vechiu, au încercat tratamentul mercurial, desigur fără niciun rezultat, doar alegându-se de multe ori cu complicații grave pe care le dă acest medicament stomatie, ulcerazioni bucale etc.

Chinina a fost întrebuințată de unii mai ales la leucemici cari au avut în antecedente malarie. Opoterapia cu extracte de splină, de măduvă, de sânge, suprarenale, genitale a fost încercată tot fără niciun rezultat. Arseni-



cul, s'a crezut ceva mai activ in această boală și a început să fie întrebuințat foarte mult fiind un bun reconfortant al organismului și luptând și contra anemiei leucemicilor. A fost întrebuințat sub diferite forme: ca salvarsan, liq. Fowller, cacodilat etc., dar rezultatele au fost cu mult mai puțin incurajatoare decât se credea la început.

Fosforul, colestera, lecitina, transfuzia sanguină toate au fost încercate fără niciun rezultat.

Observându-se că leucemicii cari fac febră mare din altă cauză, leucocitele din sânge scad și tumefacția organelor hematopoetice se reduce, s'a căutat să se întrebuințeze febra produsă in mod voit prin inoculare de malarie, dar rezultatul a fost detestabil.

Medicamentele care într'adevăr s'au văzut că acționează într'un grad oarecare in leucemii, au fost acelea așa zise leucolitice adevărate cari distrug leucocitele. Dintre acestea e benzolul întrebuințat pentru prima dată de Korany și experimentat de Selling.

Efectul benzolului se manifestă prin scăderea numărului leucocitelor și micșorarea splinei. Rezultatele cele mai bune le dă in formele mieloide cronice, in formele acute leucocitele pot scădea brusc până la o mie pe mmc. producând moartea. Doza recomandată de Selling e de 2—4 grame pe zi in capsule de câte 50 ctg. Metoda lui Aubertin in 60 picături la zi timp de 15 zile ar da rezultate mai bune. Ducke recomandă dozele mici fiind mult mai favorabile tratamentului, dând o inhibiție leucocitară foarte bună. Trebuie să fim foarte precauți in administrarea benzolului, acesta putând da tulburări grave gastrice fenomene eritrotoxice, fenomene hemolitice și fragilitate globulară.

S'a încercat apoi un tratament cu ser leucolitic preparat din leucocite spălate, cu oarecare rezultat.

Lindstroem a preparat un ser leucolitic cu leucocite dela bolnavi obținând o ameliorare vădită într'un caz de leucemie acută.

Tot între medicamentele cu acțiune asupra leucocitelor trebuie să amintim sărurile de toriu și mezotoriu in injecțiuni intravenoase de 1—4 micrograme in apă sterilizată timp de 2 săptămâni. Acest tratament e foarte peri-

culos putând dat accidente mortale sau transformând o leucemie cu mers cronic într'una acută.

S'a încercat și tratamentul chirurgical, astfel a fost executată splenectomia într'o sumă de cazuri.

Toeniensen a publicat un caz care trăește de 6 ani după splenectomie. Din cercetările tuturor celorlalți autori care au executat splenectomia reese că aceasta este cu desăvârșire contraindicată în toate leucemiile.

Singurul tratament care s'a dovedit a fi cel mai eficace și fără nici un pericol pentru bolnavi a fost și este röntgenterapia.

## Röntgenterapia în leucemii.

În anul 1902 Pusey aplică pentru întâia dată razele Röntgen în tratamentul leucemiilor. Nu mult după aceasta (1903) Senn arată rezultatele bune obținute în urma acestui tratament publicând câteva cazuri tratate ceiace a adus la o incurajare foarte mare.

Astăzi röntgen-terapia în leucemii este tratamentul clasic fiind singurul tratament eficace și fără nici un inconvenient serios. Din nefericire vindecări nu se pot obține nici cu acest tratament, dar totuși bine manipulat acest tratament ameliorează foarte mult leucemiile dându-i bolnavului pentru un oarecare timp iluzia vindecării și putând să-și reia chiar ocupația. Supravețuirea este foarte importantă după cum vom vedea. Distingem două feluri de tratamente röntgen-terapice: 1. röntgen-terapia locală profundă și 2. teleröntgenterapia totală. Le vom analiza pe fiecare în parte.

### I. Röntgenterapia locală.

#### 1. Principii de bază a röntgenterapie locale profunde.

Înțelegem prin röntgenterapie profundă tratamentul prin raze Röntgen a țesuturilor sau organelor situate mai mult sau mai puțin profund sub tegumente. Ea se bazează pe radiosensibilitatea inegală a țesuturilor normale și pa-

tologice. Grație acestei radiosensibilități diferite vom putea acționa asupra diferitelor organe din profunzime distrugând țesutul patologic fără a compromite viața țesuturilor normale străbătută simultan de razele Röntgen.

Vom numi doză profundă doza necesară pentru a obține un efect terapeutic asupra unui organ situat sub tegumente mai mult sau mai puțin profund. Iar prin doză superficială vom înțelege doza absorbită de tegumente. Problema capitală în röntgenterapie este diminuarea diferenței între doza profundă și cea superficială.

Pentru atingerea acestui scop avem mai multe mijloace la dispoziție astfel:

a) Utilizând o irradiație foarte penetrantă (cât e posibil) diferența între doza superficială și cea profundă diminuează mult, în acest fel cantitatea irradiației absorbită de stratul superficial traversat devine mult mai mică pentru aceeași doză reținută în țesuturile profunde. De ex.: dacă cu o irradiație puțin penetrantă tegumentele absorb o cantitate de 30% din radiațiunea incidentă atunci cu o irradiație mai penetrantă absorbția devine ce 2—3 ori mai mică. Creșterea penetrației razelor se obține ridicând tensiunea la bornele tubului. Tensiunea întrebuințată este între 120—200 kilovolt.

b) Doza profundă o mai putem augumenta mărind distanța focală, adică distanța dela focarul razelor Röntgen la suprafața tegumentelor. Se știe că dozele sunt invers proporționale cu patratul distanței focale. De exemplu: dacă distanța focală e de 10 cm. și dacă leziunea de tratat e la 10 cm. sub tegumente raportul dozei-superficiale și profunde va fi:

$$\frac{10_2}{20_2} = \frac{100}{400} = \frac{1}{4}$$

Dacă acum mărim distanța focală dela 10 cm. la 30 cm. raportul dozelor superficială și profundă va fi:

$$\frac{30_2}{40_2} = \frac{900}{1600} = \frac{1}{1,77}$$

Vedem deci că măbind distanța focală dela 10 la 30 cm. avem mai mult decât dublată doza profundă.

c) Radiațiunea incidentă eșită din tubul de Röntgen este formată din radiațiuni de o lungime de undă foarte diferită. Cea mai scurtă lungime de undă fiind dată de tensiunea maximă dela bornele tubului. Pentru a mări puterea de penetrație a fascicolului mijlociu, cel mai penetrant, vom filtra radiațiunea penetrantă oprind pe cea puțin penetrantă.

Filtrele sunt făcute din diferite metale având grosimi diferite.

În tratamentul leucemiilor se întrebuițează mai mult filtrul de cupru (0,5 mm) și de aluminiu (5—10 mm).

d) Doza profundă mai crește considerabil cu dimensiunea porții de intrare. Prin mărirea porții de intrare volumul țesutului atins de razele Röntgen este mult mai mare și cantitatea iradiațiunilor difuze este deasemenea mai mare. Din această cauză iradiațiile se fac de cele mai multe ori prin mai multe câmpuri.

## 2. Care este tehnica de administrare a dozelor profunde?

Principiul general după părerea celor mai mulți autori este administrarea de doze mici evitându-se dozele masive.

Rozenthal a utilizat doze masive având trei cazuri mortale precum și accidente ca rău de raze. Marea majoritate a autorilor se servesc de metoda simplă fracționată și ceia ce variază dela unul la altul e alegerea câmpului și mărirea dozei.

Béclère recomandă următoarea tehnică röntgen-terapică :

În leucemia mieloidă cronică se iradiază regiunea splinei odată sau de două ori pe săptămână traversând unul sau două câmpuri de  $12 \times 12$  cm. cu o doză de 500 R razele emise sub 120—200 Kw. filtrate prin 10 mm. de aluminiu sau 0,5 mm. de cupru până la o doză totală de 5000 R. După o perioadă de 6—8 săptămâni reluăm o a doua serie cu aceiaș tehnică. După aceasta a doua serie tratamentul ulterior va fi comandat de starea bolnavului. Examenul hematologic trebuie reînnoit tot la două luni pentru supravegherea radioterapiei.

Dacă ascensiunea leucocitară devine regulată tratamentul va fi reluat urmând aceeași tehnică și cu aceeași periodicitate.

În leucemia limfatică cronică tehnica după Bécclère este mult mai complexă; este necesar de a iradia nu numai splina ci toate grupele ganglionare cari par interesate. Se practică două ședințe de iradiațiuni pe săptămână. În fiecare ședință facem două aplicațiuni (splină sau ganglioni). Se va alterna câmpurile iradiate astfel de fiecare câmp să primească 500 R pe ședință până la o doză totală de 5000 R pe câmp, doză stabilită pe 5—6 săptămâni. După un ciclu complet de iradiațiuni tratamentul va fi întrerupt pe timp de 6—8 săptămâni și apoi va fi reluat urmărind aceeași tehnică ca mai sus.

În leucemiile acute după Bécclère tratamentul röntgenterapic nu trebuie făcut, el fiind nul sau chiar periculos.

Voiu de acum tehnica röntgenterapică care să utilizează în Institutul de Radiologie din Cluj în tratamentul leucemiilor.

Aparatele cele mai utilizate sunt Stabilivoltul și Multivoltul, dar în deosebi cel dintâiu.

Tensiunea folosită e de 160—180 Kw. cu 3—4 m. A. Pentru filtrare se întrebuițează filtrele de metale grele: cupru, zinc în grosime de 0,5 mm. + aluminiu de grosime 4 mm. Localizator 10/15 cm. la o ditanță focală (F—P) de 30 cm. Se întrebuițează un număr variabil de câmpuri după mărimea splinei sau a pachetelor ganglionare.

În general la splină întrebuițăm trei câmpuri: unul anterior, altul lateral și unul posterior. Pe fiecare câmp se administrează 33% D. E. succesiv cu câte una zi pauză. Fiecare ședință este precedată de câte o numărare a leucocitelor. Se administrează atâtea ture până când numărul leucocitelor scade la aproximativ 10—12 mii.

Aceasta constituie ceia ce se numește o serie. Seriile următoare se repetă la intervale ce depind de starea sanguină. Controlul sanguin se impune cel puțin la două luni odată.

În formele limfoide se face iradierea ganglionilor

intrebuințând raze dure sau semidure după mărimea maseselor ganglionare în doze de 60—80% ținând seamă și de formula și numărul leucocitelor.

Leucemiile acute se tratează cu doze mai mici cu foarte mare prudență și cu pauze mai lungi între singuratecile ședințe.

### 3. Acțiunea razelor Röntgen în leucemii.

Cercetările recente au arătat că modificările observate în compoziția istologică a sângelui se explică adesea printr'o acțiune asupra organelor hematopoetice și nu prin o acțiune directă asupra sângelui circulant.

Jolly și Lacassagne au arătat că iradierea sângelui in vitro nu distruge leucocitele căci chiar după administrare de doze enorme de raze Röntgen leucocitele astfel iradiate se conservă vii ca leucocitele neiradite. Din contră leziunile organelor hematopoetice sunt constante și destul de precoce: a treia zi dela iradiere organele limfoide sunt golite de elementele lor celulare, ori după iradiere să constată o leucopenie în sângele circulant această leucopenie nu se poate explica decât prin oprirea producției de noi leucocite, care trebuie să înlocuiască normal pe cele care dispar din sângele circulant.

Totuși vom putea constata două feluri de modificări ale sângelui în urma iridației cu raze Röntgen și anume: modificări cantitative și calitative.

a) Modificările cantitative constau într'o scădere foarte mare a leucocitelor, scădere care poate ajunge până la cifra normală sau să ducă chiar la o leucopenie. Cea mai remarcabilă scădere o observăm în leucemia mieloidă cronică. Grawitz citează un caz căruia i-au scăzut leucocitele după iradiere dela 1.250.000 la 8.000. Tot așa în Institutul de Radiologie din Cluj între cazurile observate au fost cărora le-a scăzut numărul leucocitelor dela 800.000 la 11.000.

b) Modificările calitative. Se constată diminuarea, care uneori poate merge până la dispariția pronunțată, a formelor tinere mielo- sau limfocitare crescând numărul formelor mature.

Mieloblaștii sunt celulele cari reacționează mai puternic față de razele Röntgen după cari urmează promielociti și mielociti cari reacționează ceva mai slab.

Elementele bazofile par a face excepție fiind ceva mai rezistente după cum au constatat Joachim, Sabrasees etc. Polinuclearele cari fac partea din elementele mature cresc sub influența razelor Röntgen fiind mult mai rezistente. Limfocitele procentualicește se ridică la începutul tratamentului ca mai la urmă să înceapă să scadă și ele.

Monocitele au tendință spre multiplicare pe când megalocitele spre diminuare.

În leucemia mieloidă cronică întotdeauna să observă o ameliorare calitativă mult mai rapidă în timp ce cea cantitativă se produce mult mai încet și mai neregulat.

În leucemia limfoidă se întâmplă tocmai invers adică, în primul rând să observă o modificare cantitativă după care urmează apoi cea calitativă, care de cele mai multe ori e foarte redusă sau chiar nemodificată.

Hematiile pot suferi modificări mai ales în leucemia mieloidă cronică, dacă tratamentul n'a fost prea îndelungat; ele vor suferi o ușoară ridicare a numărului lor rareori mai exprimată cum a fost într'un caz unde au crescut dela 1.500.000 la 5.800.000.

Aceste modificări nu se observă în leucemia limfoidă.

Hemoglobina crește deasemenea sub influența razelor Röntgen.

Metabolismul însă suferă modificări: Strauss observă creșterea cantității de colesterină precum și a bilirubinei care creștere el o pune în legătură cu modificările procentului de asimilare din ficat. Alții au constatat o mărire a concentrației albuminelor, din serul sanguin sau uneori chiar o scădere.

O altă serie de autori ca Joachim, Kurpjuweit, Krauss, Quadrone etc. au făcut experiențe pe oameni normali cărora în urma iradiațiunilor le-au constatat o eliminare în cantitate mică de acid uric, fosforic și baze purinice. Făcând iradiațiuni la leucemici cantitatea de acid uric coincidea întotdeauna cu regresiuinea splinei.

Unii autori ca Nürenberger și Schwartz credeau că această creștere a eliminării acidului uric s'ar datori destrucției leucocitoare observând că eliminarea acestuia e mult mărită când are loc o destrucție masivă a leucocitelor. Alții deasemenea au găsit un paralelism între des-

sruccia celulelor albe și creșterea cantității de acid uric în urină.

Lungenburg și Tschioschia s'au ocupat în special cu metabolismul bazal din sângele leucemicilor unde au constatat că acidul uric crește, care creștere ei o atribuiau sau distrucției leucocitare sau unei insuficiențe renale.

După modificările de metabolism văzute mai sus, diferiții autori impart cazurile de leucemii în două grupe și anume :

1. În prima grupă intră toate cazurile unde după tratament observăm o ameliorare a stării generale cu o scădere a numărului de leucocite și o creștere a cantității de acid uric în urină scăzând cea din sânge. S'a făcut raportul dintre cantitatea de acid uric din sânge (care în stare normală e de 3—4 miligrame) și cea din urină obținându-se la oamenii normali o cifră de 6—6,6 mgr.

Acest raport constituie un mijloc admirabil pentru fixarea prognosticului.

2. În cea de a doua grupă intră bolnavii la cari după tratament nu se observă nici o îmbunătățire, ci din contră o agravare, care poate duce de cele mai multe ori până la moarte. Aci vom găsi mărită cantitatea de acid uric din sânge în timp ce cea din urină scade.

La autopsia acestora și la examinarea istologică a rinichilor s'a observat că aceștia sunt infiltrați cu un țesut leucemic sau limfoid, care exercită o presiune asupra parenchimului renal, împiedecând astfel funcția sa normală.

Rinichiul astfel lezat nu mai poate fi în stare să elimine enorma cantitate de acid uric ce rezultă din distrucția leucocitelor.

Această cantitate de acid uric neputându-se elimina, se va acumula în sânge, dând o intoxicație generală a sângelui.

Bazându-se pe cercetările de mai sus o mulțime de autori recomandă un regim lipsit de purine.

Asupra organelor hematopoetice : splina după expresia radiologului Béclère se topește întocmai ca zăpada. Ea scade foarte mult până ajunge aproape de normal. Celulele tinere îngrămădite în mare număr în foliculul splinei sunt distruse cu mult mai mult decât cele din sângele circulant.



În cazurile de recidivă splina poate atinge din nou dimensiunile anterioare sau uneori chiar mai mult.

Ganglionii limfatici reacționează chiar și la dozele mici de raze Röntgen micșorându-și dimensiunea, iar la doze mai mari micșorarea începe chiar după primele 24 de ore.

Starea generală a bolnavului după iradațiuni se ameliorează așa de evident, încât acesta începe să câștige o încredere tot mai mare în acest mijloc de tratament. După fiecare ședință putem observa dispariția unui simptom.

Deja după câteva zile dela prima iradiere vom observa dispariția febrei, transpirației, senzației de presiune din flancul stâng, dispneei, albuminei, edemelor, ca mai târziu după mai multe iradațiuni să înceapă scăderea în volum a splinei și a ganglionilor precum și a țesutului leucemic din rinichi sau alte organe.

La fel se influențează și celelalte simptome, ca aneemia cerebrală, hemoragiile cutanate, durerile osoase și turburările gastrice.

Bolnavii devin veseli, câștigă în greutate, ceea ce le permite să-și poată relua ocupația.

Toate aceste modificări de mai sus sunt cu mult mai evidente în leucemia mieloidă cronică, unde nu este rar de a vedea bolnavi de aspect cașectic, având o splină enormă și numărul de globule albe de ordinul sutelor de mii, că își revin după un tratament röntgenterapic de două luni la o stare apropiată de normal.

Dela primele serii de iradiație simptomele clinice încep să dispară, iar examenul hematologic ne arată o diminuare importantă a leucocitelor coincidând cu o creștere foarte însemnată a numărului globulelor roșii. Însă acest examen arată de asemenea pe lângă o reîntoarcere a numărului leucocitelor la o cifră aproape de normal, o formulă leucocitară anormală; se notează totdeauna prezența unui număr mai mult sau mai puțin important de mielociți, semnul unei stări patologice reziduale, contra cărora cu toate eforturile și radioterapia este dezarmată.

În *leucețiile limfoide* rezultatele sunt de cele mai multe ori mai puțin strălucite decât în leucețiile mieloidă; și aci însă observăm că după câteva ședințe starea gene-

rală se îmbunătățește iar pachetele ganglionare încep să scadă până la dispariția completă uneori.

Leucemiile *acute* de cele mai multe ori sunt foarte puțin influențate uneori putând surveni chiar agravări cari să ducă rapid la moarte. În cele subacute cu o tehnică apropiată se pot obține rezultate bune, însă uneori și în cele cronice după un timp variabil se constată că chiar cu o tehnică foarte corectă numărul globulelor albe continuă să crească și că globulele roșii diminuează.

Bolnavul în acest caz se zice că a devenit radio-rezistent.

Diferiții autori în aceste cazuri recomandă iradierea măduvei osoase însă în cele mai multe cazuri aceste iradițiuni nu aduc nici o modificare în starea bolnavului.

Prognosticul devine tot mai întunecat, supravețuirea nu mai este decât chestiune de săptămâni sau zile. La un bolnav ajuns în această perioadă dacă printr'o iradiațiune splenică sau osoasă numărul globulelor roșii diminuează, iradiațiunea trebuie suspendată și urmat mai departe o medicațiunea simptomatică.

Iradaiațiunea mai intensivă, mai forte, preconizată de autorii germani este o metodă foarte dăunătoare.

Astăzi cazurile devenite radio-rezistente sunt influențate foarte bine prin teleroentgen-terapia totală după cum vom vedea mai jos.

## **Rezultatul tardiv al tratamentului röntgenterapic.**

În capitolul precedent am trecut în revistă rezultatul imediat al tratamentului radiologic în leucemii. Am văzut că deja după câteva ședințe starea generală a bolnavului se ameliorează, simptomele încep să dispară, splina, ganglionii să se micșoreze, iar examenul sanguin ne arată o apropiere de formula normală.

Prin rezultatul tardiv înțelegem durata vieții leucemicilor în urma röntgenterapiei. După acest tratament obținem o prelungire a vieții acestor bolnavi care variază

dela persoană la persoană. Voiu da întâiu câteva date statistice obținute de diferiți autori în urma röntgen-terapiei locale. Astfel: Klevitz și Schuster(1912—1925) au tratat 53 de cazuri de leucemii dintre cari 23 limfatice iar 30 mieloide. Dintre cele limfatice unul e în viață de patru ani, două au trăit peste cinci ani, iar restul de 20 au avut durata medie de 2 ani dela începutul boalei. Dintre cele mieloide 4 trăesc, 5 au trăit peste 4 ani, iar durata medie a fost peste 32 luni.

Béclère a tratat 132 de cazuri de leucemii mieloide, în cari durata medie a vieții nu depășește 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> ani; un singur caz a supraviețuit 8 ani și 6 luni.

Minot (1924) a avut 130 de cazuri dintre cari 68 iradiate, iar 52 neiradiate. Durata medie a vieții a celor iradiate a fost de 3 până la 5 ani, iar la cele neiradiate de 3 ani.

Din totalul de 130, 42% au trăit 2—4 ani iar 12% peste 5 ani unul singur 10 ani.

Rieder citează un caz ce a supraviețuit 14 ani în urma acestui tratament; Naegeli alt caz care a trăit 8 ani.

Arend și Gloor (1932) publică 39 cazuri de leucemii mieloide cu o durată medie de 4 ani, și 26 cazuri de leucemii limfatice cu o durată medie de 7 ani, iar un caz supraviețuiește de 14 ani.

Horder (1932) a tratat 38 de cazuri de leucemii mieloide cu durata medie a vieții de 2 ani și 16 cazuri de leucemii limfatice cu durata medie a vieții de 18 luni.

În *Institutul de Radiologie din Cluj* de sub conducerea D-lui Profesor Dr. D. Negru au fost tratate 88 de cazuri de leucemii în timp de 15 ani, dela 1921 până în 1936 inclusiv. Dintre acestea 88 de cazuri, 52 au fost bărbați 36 femei. După forma de leucemie se împart astfel:

Leucemie mieloidă cronică	57 cazuri	30 bărbați,	27 femei.
„ limfatică	„ 1)	„ 13	„ 14
„ „ acută	2	„ ambii bărbați.	
„ mieloidă subacută	6 cazuri	2 bărbați	4 femei.
„ limfatică	„ 3	„ 2	„ 1

Mieloză aleucemică 1 caz 1 bărbat.

Limfadenoză aleucemică 2 cazuri 2 bărbați.

Rezultatele obținute după tratament sunt după cum urmează:

În leucemia mieloidă cronică, din 57 cazuri tratate am controlat 46, restul fiind pierdute din control. Din aceste 46 cazuri unul trăește de 9 ani, altul de 6 ani, unul de 5 ani, 2 de 4 ani și unul de doi ani. Din cei morți doi au supraviețuit 10 ani și jumătate, alții doi 9 ani și în fine doi 8 ani. Restul de 34 cazuri au supraviețuit între 1—6 ani, în medie 3 ani și 4 luni.

În leucemia limfatică cronică, din 17 cazuri am controlat 15, două fiind de asemenea pierdute din control. Aci e un singur caz care trăește de un an. Restul au sucombat supraviețuind dela debutul bolii după cum urmează :

Un singur caz a trăit 14 ani, restul au supraviețuit între unul până la trei ani, supraviețuind în medie 2 ani și 5 luni.

Un caz de leucemie limfatică acută a supraviețuit 6 săptămâni, 3 cazuri de leucemie mieloidă subacută, unul a supraviețuit. 1 $\frac{1}{2}$  lună iar celelalte două câte trei luni. Două cazuri de leucemie limfatică subacută, unul a supraviețuit 8 luni, iar celălalt trei luni. Un caz de mieloză aleucemică a supraviețuit trei ani și șapte luni. În fine două cazuri de limfadenoză aleucemică, unul trăește de trei ani iar altul a supraviețuit trei luni.

Voiu da mai jos câteva din cazurile tratate :

Leucemii meloide cronice.

Nr. 90 1924. Bolnava M. Iuliana, în vârstă de 47 ani, țărancă trimisă de Clinica Medicală. Bolnavă de un an jumătate (din 1922) boala a început cu slăbire generală, lipsa poftei de mâncare cu dureri și senzație de plenitudine în hipocondrul stâng, uneori având febră. La examenul clinic se constată o splină mărită până aproape de simfiză, marginea anterioară ajungând până la ombilic.

La examenul sanguin se constată : globule roșii 4.000.000, globule albe 400.000 mielociți 17%, metamielociți 20%, mieloblaști 8%, promielociți 4%. A urmat 4 serii de tratament röntgenteric, în total făcând 17 ședințe. După tratament splina a scăzut până aproape de falsele coaste, iar leucocitele la examenele repetate fiind în număr de 8000.

În formula sanguină găsim forme tinere mielocitare. Bolnava sucombă în anul 1933.

Nr. 712/1929. Bolnavul F. Dumitru în vârstă de 38 ani de ocupație revizor C. F. R. Boala a debutat acum 6 ani cu scădere în greutate, slăbirea forțelor fizice și tulburări digestive având din când în când febră și frisoane. A mai făcut tratament în 1926/27.

La examenul clinic se constată o splină mărită care ajunge până sub nivelul ombilicului cu trei degete este dură, netedă la palpare.

Ficatul se palpează și el sub falsele coaste. Tabloul sanguin:

Hematii 3.800.000, globule albe 130.000, hemoglobină 52%, mieloblaști 3%, mielociți 26%, limfociți 10%, metamielociți 4%.

A făcut trei serii de tratament röntgenterapic, în total 32 ședințe. După tratament: starea generală s'a ameliorat foarte mult splina a regresat fiind abia palpabilă, globulele albe scăzând la 26.000. Bolnavul sucombă în 30 Nov. 1931 supraviețuind 8 ani.

Nr. 407/932. Bolnava S. Sofia în vârstă de 30 ani, trimisă de Clinica Medicală. Boala a început acum 4 ani cu dureri în hipocondrul stâng, inapetență oboseală. Mai târziu ceva observă că i se tumefiază abdomenul în partea stângă.

La examenul clinic se constată că splina și ficatul sunt măriti depășind falsele coaste cu trei degete. Numărul globulelor albe este de 246.000. Tratamentul făcut constă din 15 ședințe de röntgenterapie, după care starea generală s'a ameliorat foarte mult, ficatul și splina regresând până sub falsele coaste.

Globulele albe au scăzut la 66.090. Bolnava trăește și azi (de 9 ani).

Leucemii limfatice cronice:

Nr. 703/924. Bolnavul O. Hermann în vârstă de 62 de ani de ocupație întreprinzător de pădure, trimis de Clinica Dermatologică.

Boala datează din anul 1921 debutând în mod insidios, bolnavul văzând să i se tumefiază regiunea submilară, axilară și inghinală.

La examenul clinic se constată pachete ganglionare în regiunea cervicală, axilară și inghinală. Ganglioni nu

sunt aderenți de țesutul din jur, sunt de consistență elastică puțin dură.

Ficatul și splina deasemenea sunt ușor mărite de volum, putându-se palpa sub falsele coaste.

La examenul sângelui se constată: globule roșii 4.500.000, leucocite 20.000, forme tinere limfocitare.

Tratamentul făcut constă din 6 ședințe iradiindu-se regiunea ganglionară. După tratament bolnavul se ameliorează foarte mult, ganglionii cervicali nu se mai palpează, cei axilari și inghinali fiind reduși mult de volum. Leucocitele au scăzut la 9000. Bolnavul sucombă în 12 Dec. 1935, supraviețuind 14 ani.

Leucemie limfatică acută.

Nr. 378/935. Bolnavul T. Indrei, de ocupație preot, în vârstă de 70 ani, trimis de Clinica Medicală. Boala a debutat acum 5 săptămâni, observând că i se tumefiază regiunea subclaviculară dreaptă. Bolnavul scade în greutate și în forțe fizice.

La examenul clinic, splina depășește falsele coaste cu trei degete. La examenul radioscopic se constată o umbră mediastinală mărită.

Examenul sângelui: globule albe 94.500, limfocite 90%, polinucleare 6%, limfoblaști 2%.

Tratamentul făcut constă din 16 ședințe de röntgentherapie. Starea generală s'a ameliorat foarte mult. Globulele albe scăzând la 45.000. Bolnavul sucombă în 10 Sept. 1935, supraviețuind una lună și jumătate.

Mieloză și limfadenoză subacută :

Nr. 111/932. Bolnavul M. Alexandru în vârstă de 53 de ani, de ocupație funcționar, trimis de Clinica Medicală.

Boala datează de trei luni, a debutat insidios cu peteșii pe tegumente și senzație de greutate în epigastru. De trei săptămâni are un ușor subicter. La examenul clinic se constată că ganglionii cervicali, axilari și inghinali sunt măriți. Splina ajunge până la ombilic, e regulată, dură.

Examenul sângelui: globule roșii 3.460.000, globule albe 27.000, limfociti 80% polinucleare 16%, monocite 2%, eozinofile 1% și metamielociti 1%. A urmat două ședințe de röntgentherapie după cari ganglionii și splina au regresat mult, globulele albe scăzând la 6.200. Bolnavul sucombă în 19 Aprilie 1933 supraviețuind trei luni.

N. 12/1930. Bolnavul J. Ludovic în vârstă de 37 ani, trimis de Clinica Medicală. Debut insidios cu senzație de greutate în hipocondrul stâng, slăbește 18 kgr. La examenul clinic se constată o hepato-splenomegalie cu anemie foarte pronunțată.

Examenul sângelui: hematii 2,500.000, globule albe 96.000, mieloblaști 9%, mielociți 18%, monoblaști 1%, polinucleare 55%, limfociți 6% și monociti 3%. A făcut trei ședințe de radioterapie după care splina și ficatul au regresat, bolnavul câștigând în greutate. Globulele albe au scăzut la 29.000. Sucombă în 4 Febr. 1930 supraviețuind două luni și jumătate.

Mieloză aleucemică.

Nr. 477/930. Bolnavul N. Arpad în vârstă de 51 ani de meserie tâmplar, trimis de Clinica Medicală. Boala a debutat acum cinci săptămâni cu debilitate generală și tumefierea ganglionilor din regiunea inghinală și axilară, cu febră și anemie.

La examenul clinic se constată în regiunea axilară și inghinală o serie de tumori dure, mobile sub piele.

La examenul sângelui globule albe se găsesc 13.000. A făcut două ședințe de röntgenterapie, după cari starea generală se agravează, numărul globulelor albe crescând la 21.000. Bolnavul sucombă în 31 Oct. 1930, supraviețuind trei luni.

## Indicații și contraindicații.

Röntgenterapia locală profundă se va aplica în toate cazurile de leucemii mieloid cronice, leucemii limfatice cronice, mieloză și limfadenoză cronice.

În leucemiile acute și subacute, se va aplica cu foarte multă prudență în doze mici la intervale mari.

Este contraindicată în toate leucemiile febrile, la leucemicii cu insuficiențe circulatorii, în toate cazurile unde starea generală se agravează după primele iradiațiuni.

Vom sista tratamentul ori decâte ori la examenul sanguin vom constata scăderea bruscă a globulelor roșii

și a hemoglobinei, precum și creșterea rapidă a formelor tinere.

Totdeauna îl vom sista la apariția hemoragiilor cutanate sau mucoase.

## II. Teleröntgenterapia totală în leucemii.

Principiul metodei acesteia, este de a iradia într'o singură ședință un câmp foarte întins sau mai bine chiar întreg organismul cu doze foarte mici și penetrante de raze Röntgen.

Dessauer în anul 1905 a aplicat-o întâia dată cu ajutorul a trei tuburi cari funcționau deodată.

Teschendorf în 1925 o întrebuițează prima dată în leucemii și-i dă o descriere amănunțită. El a început prin a trata leucemiile devenite refractare iradiațiunilor locale; anumiți bolnavi la cari iradiațiunile locale nu mai dau rezultat se comportă față de iradiațiunile totale ca bolnavi cari n'au mai fost încă tratați.

Intr'o lucrare a lui din 1934 spune că el întrebuițează teleröntgenterapia sau dela început ca tratament de atac sau ca tratament de întreținere pentru a menține ameliorarea și a evita recidivele.

*Technica.* Pentru a obține un con de iradiațiuni omogene, respectând legea lui Lambert, trebuie să avem o distanță dela sursă la bolnav, de cel puțin  $3\frac{1}{2}$  metri. Această distanță nu se poate realiza decât în laboratorii spațioase, special amenajate.

Două procedee ușurează aplicarea: 1. apropiem tubul (între 1,70 metri—2 metri) iradiind succesiv partea superioară apoi cea inferioară a corpului în aceeași ședință; 2. sau dând o oblicitate oarecare conului de raze față de bolnavul culcat.

Se mai utilizează metoda iradierii generalizate continue, care e o veritabilă baie de raze Röntgen emise de tuburi plasate la distanțe mari, care funcționează la un regim mic.

Slabele doze care variază între 10 r—50 r într'o șe-



dintă necesită o mare precizie în măsurare trebuind să fie aplicate de un personal familiarizat cu tehnica nouă.

#### *Mecanismul de acțiune.*

Teleröntgenterapia asupra leucemiilor are două feluri de acțiuni: una stimuloare și alta inhibitoare.

Acțiunea stimuloare se manifestă prin creșterea ușoară dar inconstantă a globulelor roșii, apoi tumefierea tranzitorie a ganglionilor preexistenți și apariția de noi ganglioni cari dispar în cursul tratamentului.

Acțiunea inhibitoare e reprezentată prin distrucția celulelor din organele hiperplaziate. Atât acțiunea stimuloare cât și cea inhibitoare se exercită fie direct la fiecare ședință, fie prin adițiunea dozelor slabe din mai multe ședințe.

Este foarte greu a delimita radiosensibilitatea utilă de radionocivitate. În delimitarea ei va trebui să ținem în totdeauna seamă de următoarele lucruri:

Întâi de dozele administrate, dozele trebuind să fie slabe variind între 10 r până la 50 r, apoi de anumiți factori biologici cari constituiesc ceea ce se numește „toleranța individului”. Toleranța individului este dată de: 1) terenul dinaintea boalei trebuind să știm dacă bolnavul nu este un neuro-gladular, sau n'a suferit de ușoare tulburări hematologice; 2) ne va interesa vechimea afecțiunii precum și numărul seriilor de röntgenterapie făcute anterior atât cele localizate cât și cele generalizate care pot duce după un timp la o radiorezistență particulară; 3) și în fine ne mai interesează în cazul toleranței individului comportarea principalelor reacțiuni ale organismului cu ocazia fiecărei serii de radioterapie.

Adițiunea dozelor administrate încă nu va fi pierdută din vedere căci ne poate da inconveniente mari în cursul tratamentului.

*Acțiunea biologică.* S'au făcut experiențe pe diferite animale cari au fost iradiate constatându-se: la început o leucopenie tranzitorie de foarte scurtă durată, după care urmează un scurt puseu leucocitar, interpretat de uni ca o criză hemoclastică iar de alții printr'o repartiție inegală a leucocitelor după care leucopenia progresa ducând la depopularea organelor hematopoetice. În fine după iradiații regenerescenta se termină prin reintoar-

cerea la normal a leucocitelor într'un timp mai mult sau mai puțin lung.

Din punct de vedere calitativ vom observa modificări ale formelor sanguine: în cursul leucopeniei transitorii nu există modificări în formula sanguină; în cursul puseului leucocitar se află o creștere relativă și absolută a polinuclearelor neutrofile (prin accelerațiunea de maturare a elementelor și punerea bruscă alor în circulație); în cursul leucopeniei progresive se observă o creștere a eozinofilelor, bazo-mononuclearelor.

Dozele fracționate și ridicate duc la dispariția elementelor figurate albe provocând o anemie ireversibilă, care duce la cașecisie și moarte.

În leucemii teleröntgenterapia prinde în totalitate sistemul hematopoetic.

#### *Indicații, contraindicații și rezultate terapeutice.*

Leucemia mieloidă cronică. În această formă de leucemie am văzut că bolnavii sosesec la radioterapie, de regulă într'un stadiu avansat. De cele mai multe ori ei atribue scăderea în greutate, astenia progresivă, altor cauze.

După o primă iradiație locală se simt mult mai bine.

Recidiva revine peste 12 luni sau mai repede, 2—3 luni, când se face o nouă iradiere, după care starea generală se ameliorează dar nu revine complet. La a treia sau a patra iradiere splenică, starea generală nu se mai ameliorează, căci individul a devenit radierezistent.

În acest stadiu, unii autori, după cum am văzut au preconizat iradierea măduvei osoase, obținând scurte remisiuni.

Prima indicație a teleröntgenterapiei este în această fază a leucemiilor, adică în radierezistența totală. Acești bolnavi considerați ca pierduți, revin prompt și favorabil.

Bolnavul nu mai simte nici un simptom, își recâștigă greutatea, forțele îi revin, el lucrează ca înainte de a fi bolnav durerile osoase dispar. Această remisiune ține 18 luni.

Tratamentul se începe cu doze de 10 „r” care în mod excepțional dă mici reacțiuni generale ca: greață, cefalee, vertij, și se continuă cu doze crescânde, nedepășind doza de 50 „r”.

Singurul ghid în cursul tratamentului e formula leucocitară.

*Leucemia limfatică cronică.* Obținem dispariția ganglionilor, rețracția splinei la un volum normal, numărul leucocitelor diminuează, formula se apropie de normal, starea generală se ameliorează. Remisiunile sunt de lungă durată.

Teleröntgenterapia totală se mai aplică în :

1. tratamentul de debut sau de atac (10—20 ședințe) ;

2. tratamentul recidivelor (4—12 ședințe) ;

3. tratamentul de întreținere (4—12 ședințe) ;

4. tratamentul cazurilor devenite radiorezistente la röntgenterapia locală (6—15 ședințe) ;

5. tratamentul leucemiilor fără splenomegalie și adenomegalie (5—15 ședințe).

Ritmul ședințelor trebuie să fie de două pe săptămână.

Intervalul dintre serii de șase săptămâni până la 4 luni. E bine să se înceapă cu teleröntgenterapia totală, de a se opri când vedem mici semne de intoleranță și de a se completa apoi cu radioterapia locală.

## Accidente și inconveniente.

Aplicat cu oarecare prudență, tratamentul röntgenterapic nu produce nici o neplăcere bolnavului. Totuși uneori vom putea înregistra unele tulburări a căror intensitate, depinde de individ și de doza administrată.

Vom putea avea leziuni din partea pielii, ca radiodermitele de o intensitate foarte variată, putând ajunge până la necroze profunde, a căror tratament ulterior este foarte renitent.

Cel mai frecvent accident întâlnit este așa zisul „răul iradiațiunii penetrante” sau „răul razelor”.

Răul razelor este un sindrom caracterizat adesea prin greață mai mult sau mai puțin accentuată, care poate ajunge până la vărsături și diaree.

Bolnavul simte în tot corpul o slăbiciune, este astenic, are dureri de cap, lombalgie, este depresiv, alții din contră foarte agitați având insomnii puternice.

Tulburările apar imediat la finea iradiațiunii, ori în primele oare.

La unii bolnavi se manifestă în primele ședințe ca apoi să dispară complet, la alții din contră apar după câteva ședințe.

Examenul sângelui făcut în acest timp arată o ușoară anemie și leucopenie. Aceste diferite tulburări recunosc o patogenie foarte complexă. Unele dintre ele sunt datorite iradiațiunii chiar a sângelui circulant, altele date de rezorbția produselor de desintegrare a țesutului distrus de razele Röntgen.

Pentru a preveni sau a diminua aceste fenomene, ne servim de injecții de glucoză 30% (10 cm. 3) sau clorură de sodiu ori adrenalină per os. Alte accidente posibile sunt: anemia în urma destrucției puternice globulare, leucopenia, cari sunt mult mai frecvente în teleröntgenterapia totală.



## Concluziuni:

I. Röntgenterapia în leucemii este tratamentul clasic fiind singurul eficace și fără nici un inconvenient serios.

II. Terapeutica medico-chirurgicală, afară de medicația benzolică, cu oarecare efect trecător, s'a dovedit a fi ineficace și chiar dăunătoare pentru bolnavi.

III. Röntgenterapia în leucemii se aplică sub două forme: localizată și generalizată.

1. Röntgenterapia localizată este metoda cea mai întrebuițată, având o tehnică mult mai simplă și fiind mult mai ușor de manipulat. Cu această metodă au fost tratate, în timp de 15 ani, 88 cazuri de leucemii în Institutul de Radiologie din Cluj, obținându-se:

A) un efect imediat care constă în:

- a) ameliorarea stării generale;
- b) dispariția simptomatologiei clinice;
- c) scăderea leucocitelor, creșterea globulelor roșii;
- d) revenirea formulei sanguine aproape de normal;

B) și un efect tardiv reprezentat prin prelungirea duratei vieții acestor bolnavi precum urmează:

a) în leucemia mieloidă cronică durata medie a vieții fiind de 3 ani și 4 luni, excepție făcând două cazuri cari au supraviețuit 10 ani și jumătate, alte două câte 9 ani și încă două câte 8 ani; un caz supraviețuește și azi de 9 ani;

b) în leucemia limfatică cronică durata medie a vieții este de 2 ani și 5 luni, un singur caz fiind care a supraviețuit 14 ani;

c) formele de leucemii acute și subacute sunt foarte puțin influențate prin röntgenterapie, durata medie a vieții acestora fiind între 1 săptămână și 3 luni.

2. Teleröntgenterapia totală este iradiația simultană și omogenă dela mare distanță a întregului corp uman.

Ea reprezintă tratamentul de elecție a cazurilor devenite radiorezistente după iradiațiunile locale.

Acționează mult mai rapid și mai bine în asociațiune cu radioterapia locală.

Teleröntgenterapia totală prezintă câteva desavantajii, neputând fi utilizată decât cu o tehnică riguroasă, o dozimetrie exactă, cu un control hematologic sever și repetat, altfel dând accidente foarte serioase.

IV. Efectul röntgenterapieii în leucemii este temporar, recidivele prezentându-se din ce în ce tot mai des, până când individul ajunge într'o stare de radiorezistență, față de care röntgenterapia e dezarmată.

V. O iradiere preventivă nu este indicată, căci poate apropia fraza de radiorezistență.

VI. Tratamentul röntgenterapic va fi sistat întotdeauna când, în cursul tratamentului globulele roșii scad, formele tinere cresc și starea generală se agravează.

VII. Accidentele și înconveniențele prezentate în cursul tratamentului pot fi evitate prin o indicație exactă și o tehnică corectă.

Cluj, la 3 XII. 1937.

Văzută și bună de imprimat.

Pro-Decanul Facultății :  
(ss) **Prof. Dr. I. Moldovan**

Preș. Tezei :  
(ss) **Prof. Dr. D. Negru**

## Bibliografie.

1. Arend și Glood : Strahlentherapie.
2. Bécélère : Journal de Radiologie 1920.
3. Cottenot și F. Sluys : La teleröntgenterapie totale, Bruxelles 1935.
4. Graur Emil : Teză 1924.
5. Graur Emil : Röntgenterapia leucemiilor și rezultatele obținute în Institutul de Radiologie din Cluj 1933.
6. Fiessinger : Les leucemies, Nouveau de médecine et de therapeutique.
7. Hans Mayer : Lehrbuch der Strahlentherapie, Bremen 1926.
8. Iser Solomon : La röntgenterapie, indication clinic 1930.
9. G. Marchal, L. Mallat, P. Cottenot : Presse medicale 1934.
10. D. Negru : Tratat de Radiologie 1930.
11. U. W. Portmann (Cleveland) : Technique du traitement de la leucemie myeloide.
12. Simon Biboulet : Contribution a l'étude du traitement radiotherapeutique des leucemies et de maladie de Hodkin-Sternberg. Theze de Toulouse 1936.
13. Torelli Gastrone și Valli Martino (Roma) : Contribution a l'étude de la leucopenie postradioterapie imediat.
14. Jenkinson (Chicago) : Leucemie myeloide.
15. Stuhl Paris : Sur l'irradiation des zones hematopoetique dans le traitement radiotherapeutique de la leucemies myeloide.
16. Vasiliu T. : Sângele și organele hematopoetice, hematologie clinică, Cluj 1923.