

ASPECTELE CLINICE ȘI REZULTATELE TRATAMENTULUI LEUCEMIEI LIMFOCITARE CRONICE

Tomacinschii Victor^{1,2} – medic rezident,
Robu Maria¹ – dr. șt. med., conf. univ.,
Corcimarur Ion¹ – dr. hab. șt. med., prof. univ., membr. coresp. AȘM.,
Musteață Vasile^{1,2} – dr. șt. med., conf. univ.,
Musteață Larisa¹ – dr. șt. med., conf. univ.,
Buruiană Sanda^{1,2} – dr. șt. med., asist. univ.,
Sporiș Natalia^{1,2} – asist. univ.,
Popescu Maria^{1,2} – asist. univ.

¹ Disciplina Hematologie, Departamentul Medicină internă,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”

² IMSP Institutul Oncologic din Moldova, Centrul Hematologic

tel.: +37369754013, victortom26@gmail.com

Rezumat

Au fost analizate particularitățile evoluției clinice, prognostice și rezultatele nemijlocite ale tratamentului pe un lot de 118 pacienți cu leucemie limfocitară cronică. Leucemia limfocitară cronică mai frecvent s-a dezvoltat la persoane cu vârsta 55-75 ani (69,4%), aproximativ cu aceeași frecvență la bărbați și femei (51% și 49% respectiv). S-a dovedit, că tratamentul cu utilizarea regimurilor terapeutice noi crește rata răspunsului la tratament și îmbunătățește calitatea vieții pacienților.

Cuvinte-cheie: leucemie limfocitară cronică, evoluție clinică, prognostic, tratament.

Summary. Clinical aspects and treatment outcomes of chronic lymphocytic leukemia

The peculiarities of clinical evolution, prognosis and immediate treatment outcomes were analyzed in a group of 118 patients with chronic lymphocytic leukemia. Chronic lymphocytic leukemia more frequently developed in patients aged between 55-75 years (69.4%), approximately with the same frequency in males and females (51% and 49%, respectively). It has been shown that treatment with new therapeutic regimens improves the rate of response to treatment and patients quality of life.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, clinical course, prognosis, treatment.

Резюме. Клинические аспекты и результаты лечения хронического лимфолейкоза.

Изучены особенности клинического течения, непосредственные результаты лечения и прогноз у 118 пациентов с хроническим лимфолейкозом. Заболевание чаще (69,4%) диагностировали у лиц в возрасте от 55 до 75 лет примерно с одинаковой частотой у мужчин и женщин (51% и 49%, соответственно). Лечение современными химиотерапевтическими режимами увеличивает частоту ремиссий и улучшает качество жизни пациентов.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, клиническое течение, прогноз, лечение.

Actualitatea temei

Leucemia limfocitară cronică prezintă un proces limfoproliferativ, al cărui substrat morfologic îl constituie limfocitele mature. După originea sa în 95-98% din cazuri celula primar mutantă are origine B celulară, iar forma T celulară se întâlnește la 2-5% din pacienții diagnosticați; [1] Ultimile clasificări O.M.S. ale tumorilor țesutului hematopoietic și limfoid, poziționează forma T celulară de Leucemie limfocitară cronică drept o entitate nozologică distinctă în cadrul limfoamelor parvenite din celule T/Nk+ sub nume de Leucemie prolimfocitară T-celulară, iar Leucemia limfocitară cronică împarte locul în clasificarea limfoamelor B celulare cu Limfomul cu limfocite mici B. [2]

Leucemia limfocitară cronică reprezintă cea mai frecventă formă de leucemie din țările occidentale cu o incidență de 4,2:100000 de populație pe an, răspândirea fiind în același timp neuniformă la nivel global.[3] Incidența crește la 30:100000 locuitori pe an în cazul pacienților cu vârsta ce depășește 80 de ani. Vârsta medie la momentul diagnosticării pacienților reprezintă 72 de ani. [4] Aproximativ 10% din totalul persoanelor diagnosticate au vârsta < 55 ani. *În Republica Moldova morbiditatea prin leucemie limfocitară cronică este de 1,2 cazuri la 100000 locuitori* [5] Conform clasificării clinico-hematologice leucemia limfocitară cronică se împarte în: stadiul inițial, sta-

diul manifestărilor clinico-hematologice desfășurare și stadiul terminal. În ultimii ani direcțiile principale în cercetarea leucemiei limfocitare cronice sunt îndreptate spre studierea particularităților imunofenotipice, citogenetice și a biologiei moleculare. [6, 7]

Sunt descriși o serie de markeri suplimentari pentru aprecierea prognosticului pacienților cu leucemie limfocitară cronică. Spre exemplu pacienții cu del(17p) sau cu mutație în gena TP53, element depistat la 5% din pacienți la momentul stabilirii diagnosticului și la aproximativ 10% la momentul inițierii tratamentului, au un prognostic extrem de nefavorabil, cu o supraviețuire globală de 2-5 ani.[6] Un alt marker care influențează prognosticul pacienților este statutul non mutant al IGHV (imunoglobulin heavy chain variable - regiunea variabilă a lanțului greu al imunoglobulinelor). Celulele leucemice cu statut non-mutant au un risc de instabilitate genomică mai mare, prezentând un risc crescut de asociere a mutațiilor genetice cu prognostic rezervat. La acești pacienți atestându-se o supraviețuire globală mai redusă și la fel o perioadă de timp mai scurtă de la diagnosticare până la inițierea tratamentului.[8]

S-au făcut pași importanți în înțelegerea mecanismelor moleculare în leucemia limfocitară cronică, asta conducând și la realizarea unor progrese remarcabile, cu schimbarea paradigmei în tratamentul acestei patologii. Studiile efectuate au demonstrat că

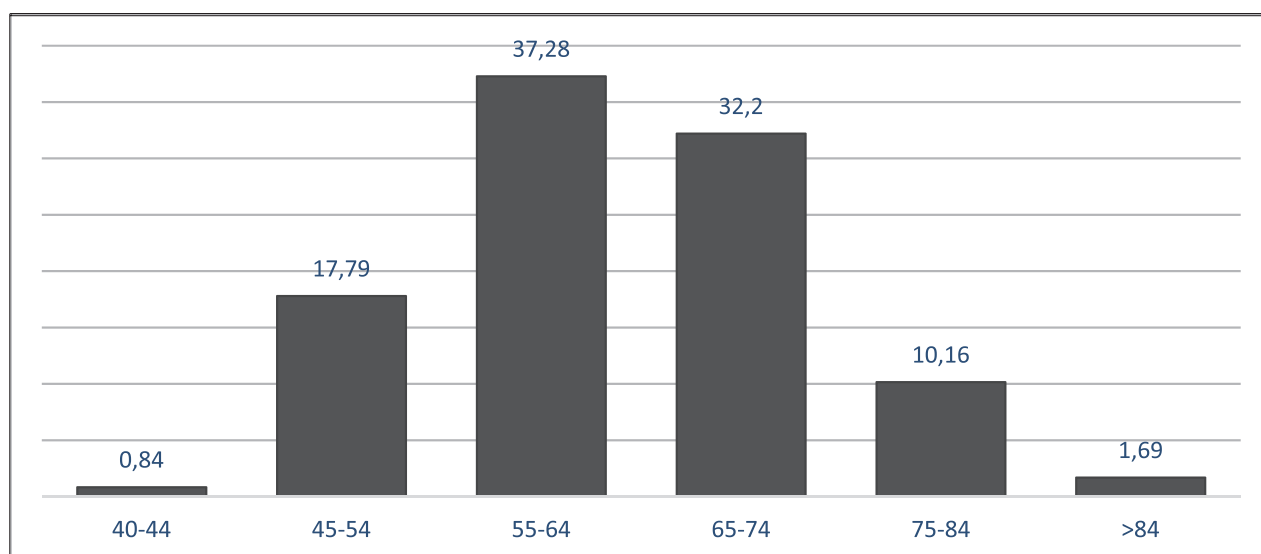


Fig. 1. Distribuția pacienților cu leucemie limfocitară cronică în funcție de vârstă

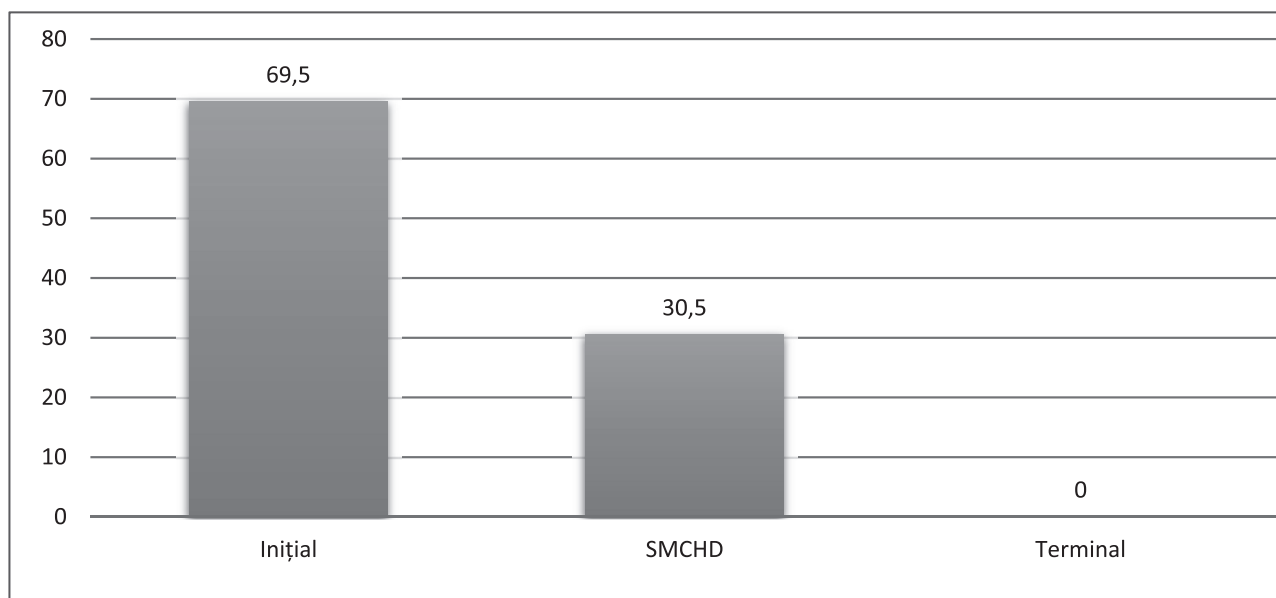


Fig. 2. Distribuția pacienților cu leucemie limfocitară cronică la adresare în dependență de stadiul clinic.

inițierea precoce a tratamentului nu determină beneficii în supraviețuirea totală, iar pacienții în stadiul inițial cu boală asimptomatică necesită doar supraveghere în dinamică fără tratament specific [9]. Însă, odată cu progresarea patologiei, apare necesitatea de administrare de tratament medicamentos, boala devenind activă.

Dacă în domeniul cercetărilor imunofenotipice și biologiei moleculare au fost atinse progrese considerabile ce au contribuit și la modificarea tratamentului, aspectele clinice ale leucemiei limfocitare cronice rămân puțin studiate. De aceea studiarea particularităților clinice ale leucemiei limfocitare cronice este actuală.

Scopul lucrării: Studiarea aspectelor clinice și rezultatelor tratamentului leucemiei limfocitare cronice.

Material și metode

În studiu au fost înrolați 118 pacienți cu leucemie limfocitară cronică aflați la dispensarizare activă în cadrul Centrului Consultativ Diagnostic al IMSP IO. Metoda statistică folosită a fost cea a studiului retrospectiv, cu sinteză statistică prin utilizarea softurilor de specialitate IBM SPSS Statistics și Microsoft Excel 2016.

Pentru îndeplinirea chestionarelor statistice au fost evaluate datele înregistrate în fișele de ambulatoriu ale pacienților, datele analizelor generale ale sângelui, analizelor biochimice ale sângelui, aspiratele medulare cât și epicrizele din foile de observație ale pacienților, la care s-a aplicat tratament în condiții de staționar.

Rezultate și discuții

Vârsta bolnavilor înrolați în studiu a variat între 41 și 86 de ani. Vârsta medie a pacienților evaluați a constituit 63,25 ani ($\pm 2,3$ ani). Au predominat persoanele cu vârsta 55-64 ani și 65-74 ani (37,2% și 32,2% respectiv). Mai rar leucemia limfocitară cronică s-a dezvoltat la vârsta de 45-54 ani și de peste 75 ani (17,8% și 10,2% corespunzător). În categoria de vârstă 40-44 de ani a fost diagnosticat doar 1 bolnav (0,8%). (Figura 1)

Vârsta medie la diagnosticare relativ mai mică comparativ cu media mondială poate fi explicată prin speranța de viață a cetățenilor Republicii Moldova ce constituie în mediu 71,63 ani, mai mică prin comparație cu țările vest-europene și asiatice. [10] Leucemia limfocitară cronică a fost diagnosticată aproximativ cu aceeași frecvență la bărbați 60 (51%) și femei 58 (49%) respectiv.

Majoritatea pacienților au fost depistați în stadiul inițial al leucemiei limfocitare cronice (82 bolnavi – 69,5%). În stadiul manifestărilor clinico-hematologice (MCHD) diagnosticul de leucemie limfocitară cronică a fost stabilit în 36 (30,5%) cazuri. La nici un pacient la adresare nu a fost constatat stadiul terminal al patologiei. (Figura 2) Diagnosticarea majorității pacienților în stadiul inițial al leucemiei limfocitare cronice denotă un grad înalt al vigilenței și competenței medicilor din rețeaua generală.

Din pacienții diagnosticați în stadiul inițial, 80 (97,6%) cazuri au fost trimise la hematolog îndată ce, ocazional, au fost depistate modificări în analiza generală a sângelui (leucocitoză cu limfocitoză). Însă la 2 (2,4%) pacienți perioada de la depistarea modificărilor în analiza generală de sânge până la trimiterea

la hematolog a durat 1-3 luni. În stadiul manifestărilor clinico-hematologice desfășurate la adresare în 21 (58,2%) cazuri au fost constatate doar modificări în analiza generală a sângelui, 6 (16,6%) bolnavi au avut un debut al simptomelor caracteristice leucemiei limfocitare cronice în decurs de o lună, 7 (19,4%) bolnavi s-au adresat la hematolog peste 3 luni de la primele semne ale maladiei, iar 2 (5,5%) pacienți au datat debutul bolii cu mai mult de 4-6 luni anterior adresării. Pacienții în stadiul inițial au fost asimptomatici și nu au prezentat acuze specifice, în stadiul manifestărilor clinico-hematologice desfășurate a prevalat prezența limfadenopatiilor periferice (86,1%) urmate de spleno- și hepatomegalie (75,0%), sindromul astenovegetativ a fost notat în 69,4% cazuri, urmate de pierdere ponderală (16,6%). Acuzele preponderente ale pacienților în stadiul II (stadiul manifestărilor clinico-hematologice desfășurate) manifestate la consultul primar hematologic sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Acuzele pacienților depistați în stadiul manifestărilor clinico-hematologice desfășurate

Acuze	Numărul de pacienți	%
Limfadenopatii periferice	31	86,11%
Spleno-, Hepatomegalie	27	75,0%
Astenie generală	25	69,44%
Pierdere ponderală	6	16,66%
Infecții frecvente	3	8,33%
Transpirații abundente	2	5,55%
Asimptomatici	2	5,55%
Altele	5	13,88%

Leucemia limfocitară cronică se caracterizează printr-o rată relativ înaltă de asociere a complicațiilor infecțioase, virale, autoimune comparativ cu alte hemopatii maligne. Pacienții din lotul de studiu nu au făcut excepție. În evoluția leucemiei limfocitare cronice a avut loc asocierea complicațiilor la 46 (38,8%) pacienți. Complicațiile autoimune (anemia hemolitică autoimună, trombocitopenia autoimună) au fost constatate în 27,7% cazuri, iar complicațiile infecțioase au fost notate la 11,1% pacienți.

Din lotul de 82 (69,5%) pacienți depistați în stadiul inițial al leucemiei limfocitare cronice, la 32 (39%) pacienți a avut loc progresarea patologiei cu trecere în stadiul manifestărilor clinico-hematologice desfășurate. Timpul mediu de progresare – 31,84 luni; ($\pm 3,8$ luni).

Dublarea numărului absolut de limfocite la 6 luni reprezintă un element prognostic cu grad înalt de fidelitate în ceea ce privește evoluția pe termen lung a pacienților cu leucemie limfocitară cronică. [11]. Analizând dublarea numărului absolut de limfocite la 6 luni la pacienții care au fost urmăriti până la stadiul manifestărilor clinico-hematologice desfășurate, la 20 bolnavi la care nu a avut loc dublarea numărului absolut de limfocite, timpul mediu de progresie a constituit în mediu 41 luni, iar la 12 pacienți la care dublarea numărului absolut de limfocite în decurs de 6 luni a fost atins, perioada medie de progresie a fost vădit mai scurtă constituind în mediu 13 luni.

Tratamentul la majoritatea pacienților lotului de studiu a fost direcționat spre utilizarea de MChT cu Chlorambucil – 89,76% din cazuri. Monochimioterapia cu chlorambucil a fost utilizată în două regimuri: 1) tratament primar de menținere în 64,3% cazuri, cu reținerea progresării procesului leucemic și 2) tratament de atac la 30,2% pacienți, cazuri asociate cu leucocitoză și limfocitoză marcată. În cazurile prezenței complicațiilor autoimune (27,7%) agentul alchilant chlorambucil a fost utilizat în tandem cu prednisolon. Prin utilizarea regimurilor sus enunțate s-a reușit la marea majoritate a pacienților (98,2%) de a obține un răspuns pozitiv cu micșorarea dimensiunilor ganglionilor limfatici, splinei și ficatului, precum și micșorarea gradului leucocitozei, fapt ce poate fi catalogat conform criteriilor iwCLL[12] ca și – Ameliorare Clinico-Hematologică. Perioada liberă de progresie la utilizarea MChT convenționale a constituit în mediu 22 luni ($\pm 10,3$). Folosirea schemelor cu utilizare de anticorp monoclonal chimeric anti-CD20, Rituximab(R-CHOP, R-COP, R-monoterapie) au servit ca opțiune terapeutică de primă linie la 7,72% bolnavi, iar utilizarea regimului chimioterapic combinat tip Bendamustina+Rituximab a fost utilizat doar la 1 (2,3%) pacient din lotul de studiu. La acest pacient s-a reușit obținerea remisiuni complete datorită utilizării regimului Bendamustina+Rituximab. În cazul administrării schemelor cu utilizare de anticorp monoclonal chimeric anti-CD20, Rituximab(R-CHOP, R-COP, R-monoterapie) s-au obținut remisiuni parțiale. Chiar dacă lotul de pacienți în care au fost folosite terapii ce includ anticorpi monoclonali este insuficient statistic, se poate totuși evoca că utilizarea lor permite de a aprofunda răspunsul clinico-hematologic până la obținerea de remisiuni complete și de a prelungi perioada liberă de progresie.

Concluzii

Leucemia limfocitară cronică în ciuda progreselor evidente realizate în ultimii ani rămâne o patologie incurabilă, însă utilizarea noilor regimuri tera-

putea contribui la majorarea supraviețuirii acestor pacienți. Leucemia limfocitară cronică mai frecvent s-a dezvoltat la persoane cu vârsta 55-75 ani (69,4%), aproximativ cu aceeași frecvență la bărbați și femei (51% și 49% respectiv). Majoritatea pacienților au fost depistați în stadiul inițial (69,5%). În stadiul manifestărilor clinico-hematologice desfășurate, în tabloul clinic au predominat limfadenopatiile periferice (86,1%), spleno- și hepatomegalia (75,0%). Utilizarea regimurilor chimioterapice noi ameliorează vădit prognosticul și calitatea vieții pacienților cu leucemie limfocitară cronică.

Bibliografie:

1. Corcimar I. *Leucemia limfocitară cronică*. Hematologie. Centrul Editorial – Poligrafic Medicina, Chișinău, 2007, p. 208 – 218
2. Swerdlow, Steven H. et al. *The 2016 revision of the World Health Organization (WHO) classification of lymphoid neoplasms*. Blood, 2016.
3. Altekruse S.F., Kosari C.L., Krapcho M. et al. eds. *SEER Clinical Statistics Review, 1975–2007*. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2010.
4. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. *Cancer statistics, 2015*. CA Cancer J Clin., 2015, 65(1), p. 5-29
5. *Leucemia limfocitară cronică la adult*. Protocol Clinic Național, Chișinău, 2009.
6. Döhner H., Stilgenbauer S., Benner A. et al. *Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia*. N Engl J Med, 2000, 343, p. 1910–1916.
7. Hamblin, Terry J. et al. *Unmutated Ig VH genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia*. Blood, 1999, 94.6, p. 1848-1854.
8. Damle R.N., Wasil T., Fais F. et al. *Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia*. Blood, 1999, 94, p. 1840–1847.
9. Dighiero, Guillaume et al. *Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia*. New England Journal of Medicine, 1998, 338.21, p. 1506-1514.
10. Murray, Christopher J.L. et al. *Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition*. The Lancet, 2015, 386.10009, p. 2145-2191.
11. Molica, Stefano, Antonio Alberti. *Prognostic value of the lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia*. Cancer, 1987, 60.11, p. 2712-2716.
12. Hallek, Michael et al. *Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) updating the National Cancer Institute-Working Group (NCI-WG) 1996 guidelines*. Blood, 2008.