

# CARACTERISTICI CLINICO-EPIDEMIOLOGICE ȘI TERAPEUTICE ALE PACIENȚILOR CU LEUCEMIE ACUTĂ LIMFOBLASTICĂ DIN CLINICA DE HEMATOLOGIE TIMIȘOARA

Violeta Todorescu<sup>1</sup>, M. Gafencu<sup>2</sup>, Hortensia Ioniță<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Doctorand, UMF "Victor Babeș", Medici's Timișoara

<sup>2</sup> Asistent universitar, UMF "Victor Babeș", Spitalul de Pediatrie "L. Țurcanu", Timișoara

<sup>3</sup> Prof. univ., UMF "Victor Babeș", Clinica de Hematologie, Spitalul Clinic Municipal, Timișoara

## Cuvinte cheie

leucemia acută limfoblastică,  
incidență, terapie

Leucemia acută limfoblastică este o proliferare clonală neoplazică a celulelor stem progenitoare limfoide caracterizată prin oprire în diferențiere și maturare, incidența acestei boli fiind influențată de vârstă, sex, factori etnici, genetici, expunerea la noxe.

**Obiective:** studiul își propune evaluarea incidenței leucemiilor în raport cu anumiți factori (vârstă, sex, mediu de proveniență, obiceiuri personale, expunere la noxe, antecedente patologice personale și familiale) și a duratei globale de supraviețuire funcție de terapia administrată, pe o perioadă de zece ani, cu ajutorul unui studiu epidemiologic retrospectiv descriptiv .

**Material și metodă:** Cercetarea s-a realizat în Clinica de Hematologie Timișoara, fiind începută în 01.01.1996 și încheiată în 31.12.2005. În lotul studiat au fost incluși pacienții nou diagnosticați în clinică cu leucemie acută limfoblastică. Factorii evaluați sunt: vârsta, sex, mediul de proveniență, obiceiurile personale, expunerea la noxe, antecedentele patologice personale și familiale, terapia efectuată, obținerea remisiunii bolii și durata globală de supraviețuire.

**Concluzii:** Incidența bolii este mai mare în anii 2002, 2005, 1997, 1999; frecvența cea mai mare fiind la grupa de vârstă sub 20 ani, un al doilea vârf al curbei de frecvență fiind observat la grupa de vârstă 40-50 ani, iar variația incidenței leucemiilor în funcție de luna de naștere a pacienților este ne semnificativă din punct de vedere statistic. S-a constatat predominanța sexului masculin, frecvența mai mare a bolii în rândul pacienților proveniți din mediul urban, o treime din pacienți fiind fumători, 19,29% din pacienți sunt expuși la noxe, iar 14,03% prezintă antecedente patologice heredocolaterale respectiv antecedente patologice personale.

## Keywords

acute lymphoblastic leukemia,  
incidence, therapy

**Clinicals, epidemiologicals and therapeutics features of patients with Acute Lymphoblastic Leukemia in Hematology Clinic-Timișoara**

Acute lymphoblastic leukemia is a clonal neoplazic proliferation of the progenitor lymphoids stem cells characterized by their differentiation stop and growth, the incidence of the disease being influenced by age, sex, ethnical, genetical factors, exposure to noxes.

**Objectives:** The study aims to evaluate the incidence of leukemia evaluation to certain factors (age, sex, occurring environment, personal habits, exposure to noxes, pathological personal and family history) and the overall survival rate in accordance with therapy, for a period of ten years with the help of a retrospective epidemiological descriptive study.

**Material and method:** The research was done in the Hematology Clinic Timișoara, started in 01.01.1996 and finished in 31.12.2005 – in the studied lot there were introduced newly diagnosed patients in the clinic with acute lymphoblastic leukemia. Evaluated factors were: age, sex, occurring environment, personal habits, exposure to noxes, pathological personal and family history, therapy, remission rate and the overall survival rate.

**Conclusions:** The incidence of the disease is greater in the years 2002, 2005, 1997, 1999; the greatest frequency being at the age group under 20 years old, a second peak of the frequency curve being observed at the age 40 to 50 years old, and the variation of the leukemia incidence as far as the month of birth was concerned being statistically insignificant. The predominance of the male sex was noticed, a greater frequency of the disease among the patients coming from the urban environment, a third of the patients being smokers, 19.29% of the patients are exposed to noxes, and 14.03% presenting pathological heterocolateral antecedents respectively personal pathological antecedents.

## Introducere:

Leucemia acută limfoblastică, o proliferare clonală neoplazică a celulelor stem progenitoare limfoide caracterizată prin oprire în diferențiere și maturare, are o incidență ce este influențată de vârstă, sex, factori etnici, tipul morfologic(1). De asemenea, s-a demonstrat corelația între incidența leucemiilor și expunerea la radiații ionizante sau unele substanțe chimice. (2,3,4).

Leucemia limfatică acută este mai frecventă sub vârsta de 10 ani, prezentând un vârf maxim al incidenței între 3-5 ani și un alt vârf după vârsta de 65 de ani (curba în dromader), fiind rară sub 40 ani, incidența crescând progresiv cu vârsta(1). Se remarcă o predominanță a bolii la bărbați față de femei (5), incidența bolii la copiii cât și la adulții de culoare fiind jumătate din incidența la adulții și copiii albi.(6).

Terapia leucemiei acute limfoblastice la adulți, inspirată în mare parte din terapia acestei boli la copii, utilizează asocierea de citostatice cu obținerea remisiunii complete în 70-80% din cazuri și vindecare în 25-30% din cazuri(5).

## Obiective:

Lucrarea de față își propune realizarea unui studiu epidemiologic retrospectiv descriptiv în ceea ce privește evaluarea incidenței leucemiilor în Clinica de Hematologie Timișoara în raport cu anumiți factori (vârstă, sex, mediu de proveniență, obiceiuri personale, expunere la noxe, antecedente patologice personale și familiale) și a duratei globale de supraviețuire funcție de terapia administrată, pe o perioadă de zece ani.

## Material și metodă:

Cercetarea s-a realizat în Clinica de Hematologie Timișoara pe o perioadă de timp de zece ani, fiind

începută în 01.01.1996 și încheiată în 31.12.2005.

În lotul studiat au fost incluși pacienții nou diagnosticați în Clinica de Hematologie cu leucemie acută limfoblastică, toți pacienții incluși în studiu având diagnosticul enunțat susținut pe baza investigațiilor de laborator (hemoleucogramă frotiu de sânge periferic, puncție sternală, imunofenotip).

Din lotul studiat au fost excluși următorii pacienți:

- pacienții diagnosticați și tratați în alte clinici de hematologie din țară sau străinătate;
- pacienții care deși au prezentat la internare analize de laborator (hemoleucograma, frotiu de sânge periferic) ce orientau diagnosticul către leucemie acută limfoblastică, însă acesta nu a putut să fie confirmat de efectuarea unor investigații suplimentare (puncție sternală, imunofenotip) deoarece fie au decedat, fie au refuzat efectuarea acestora;

Datele au fost obținute retrospectiv prin studiul foilor de observație din Clinica de Hematologie Timișoara la care s-a adăugat, atunci când a fost posibil, obținerea directă de date de la pacient sau de la familia pacientului, prin anamneză.

La fiecare din pacienții incluși în studiu au fost cercetate următoarele caracteristici, alcătuiindu-se o fișă ce conține următoarele date:

1. vârsta pacientului în momentul punerii diagnosticului;
2. luna nașterii pacientului;
3. sex;
4. mediul de proveniență: rural sau urban;
5. obiceiuri personale: a fost consemnat dacă pacientul este fumător sau nefumător;
6. antecedente patologice personale: au fost notate afecțiunile hematologice, tumorile maligne, tumorile benigne, afecțiunile genetice, celelalte boli fiind consemnate la categoria alte afecțiuni;

7. antecedente patologice heredocolaterale: au fost consemnate afecțiunile hematologice, tumorile maligne, tumori benigne, afecțiuni genetice, celelalte afecțiuni fiind consemnate la categoria alte afecțiuni;
8. expunerea la noxe: a fost consemnată expunerea la următoarele noxe: substanțe chimice (benzen, vopsea, ierbicide, pesticide etc.), medicamente administrate (citostatice: agenți alchilanți, inhibitori ai topoizomerazei II), radiații (expunere profesională, terapeutică).
9. protocolul terapeutic utilizat, obținerea remisiunii de boală și durata globală de supraviețuire.

După obținerea tuturor datelor, acestea au fost supuse unor operații succesive de grupare, sortare, centralizare prezentate prin tabele statistice și reprezentări grafice; observațiile efectuate fiind ulterior analizate cu ajutorul metodelor statistice. Analiza statistică efectuată în acest studiu a utilizat metoda de analiză dispersională ANOVA și testul „t” privind egalitatea a două medii aritmetice - metoda Kaplan Meier.

## Rezultate:

Lotul analizat este alcătuit din 57 de pacienți nou diagnosticați cu leucemie acută limfoblastică în perioada 01.01.1996-31.12.2005.

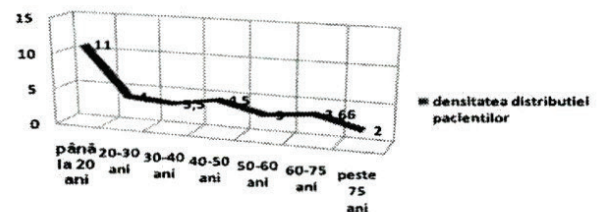
Incidența anuală pe perioada studiată este reprezentată în tabelul nr.1 și ilustrată grafic în fig. nr. 1. Se observă o frecvență mai mare a bolii în anii 2002, 2005, 1997 și 1999.

An diagnostic	Număr pacienți
1996	5
1997	6
1998	4
1999	6
2000	3
2001	2
2002	12
2003	5
2004	5
2005	9

**Tabel. I** Incidența anuală a leucemiei acute limfoblastice în Clinica de Hematologie Timișoara în perioada 1996-2005.

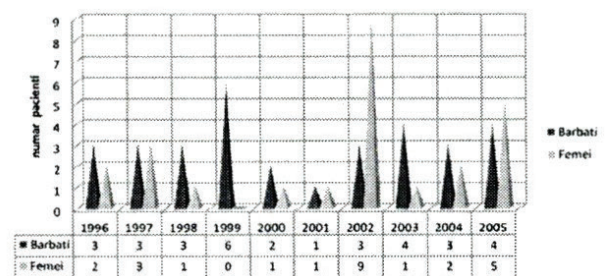
Lotul de pacienți a fost studiat în funcție de vârsta la care a debutat leucemia acută limfoblastică,

pacienții fiind împărțiți în șapte categorii de vârstă : sub 20 de ani, 20-30 ani, 30-40 ani, 40-50 ani, 50-60 ani, 60-75 ani, peste 75 ani. Vârsta care apare la două intervale este cuprinsă în intervalul unde este limita superioară. Rezultatele obținute sunt ilustrate cu ajutorul poligonului frecvențelor în figura nr. 1, constatându-se că la grupele de vârstă sub 20 ani, 60-75 ani, 40-50 ani, frecvența îmbolnăvirilor este mai mare.



**Figura 1** Reprezentarea grafică a poligonului frecvențelor îmbolnăvirilor funcție de vârstă

Repartiția pe sexe a lotului studiat este următoarea: 25 de femei și 32 de bărbați; iar raportul femei: bărbați = 1:1,21, remarcându-se o ușoară predominanță a sexului masculin. Reprezentarea grafică a frecvenței anuale a leucemiilor în funcție de sex (fig. nr. 2) evidențiază o inversare a raportului femei-bărbați în anii în care incidența acestei boli este mai mare, adică în 2002 și 2005.



**Figura 2** Incidența anuală a leucemiei acute limfoblastice în funcție de sex

Lotul a fost analizat și din perspectiva lunii de naștere a pacienților, dorindu-se a se stabili dacă există o incidență modificată a leucemiei acute limfoblastice în anumite perioade ale anului față de media calculată (mai mare sau mai mică). Media calculată este 4,7 cazuri/lună; iar din reprezentarea grafică ilustrată în figura nr. 3 se observă că lunile cu incidență mai mare decât media calculată sunt: ianuarie, februarie, martie și iulie.

Din punctul de vedere al mediului de proveniență,

lotul este alcătuit din 41 pacienți din mediul urban, respectiv 16 pacienți din mediul rural, remarcându-se o predominanță netă a pacienților din mediul urban față de cei din mediul rural. Acest raport se inversează într-un singur an dintre cei studiați: 2004.

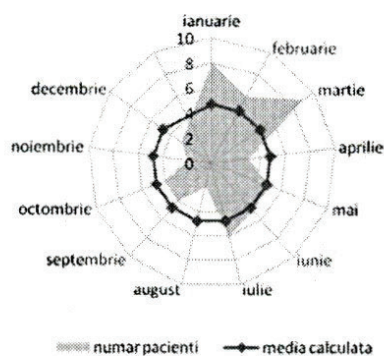


Figura 3 Incidența leucemiei în funcție de luna de naștere a pacienților

În ceea ce privește prezența obiceiurilor personale s-a observat procentajul scăzut al pacienților care fumează (19 pacienți reprezentând 33,33%) față de nefumători (38 pacienți reprezentând 66,66%). De asemenea și expunerea la noxe este redusă, doar un număr de 11 pacienți fiind încadrați în această categorie. Repartiția acestor pacienți este următoarea: expunere la noxe profesionale (miner - 5, oțelar - 2); expunere la medicamente (citostatice - 2 pacienți, cloramfenicol - 1 pacient), un pacient neputând preciza tipul substanței la care a fost expus profesional. Se remarcă faptul că nici un pacient din cei diagnosticați cu leucemie acută limfoblastică nu a fost expus profesional substanțelor chimice, radiațiilor ionizante.

Au fost studiate de asemenea antecedentele patologice heredocolaterale și s-a constatat că:

- 3 pacienți au avut în familie afecțiuni hematologice:
  - 1 pacient: leucemie acută limfoblastică – 1 bunic,
  - 1 pacient: leucemie limfatică cronică – 1 frate,
  - 1 pacient: sindrom anemic de etiologie neprecizată -1 soră,
- 5 pacienți au avut în familie tumori maligne.
  - 2 pacienți: neoplasm uterin – mama respectiv sora,

- 1 pacient: neoplasm pulmonar – tata, neoplasm gastric – 1 soră,
- 1 pacient: neoplasm gastric – tata,
- 1 pacient: neoplasm pulmonar - tata.
- nici un pacient nu a declarat existența în familie a unor afecțiuni genetice și nici a tumorilor benigne.

Au fost studiate antecedentele patologice personale ale pacienților și s-a constatat că:

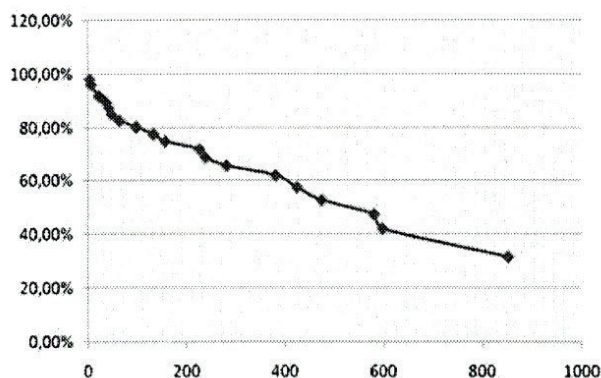
- 5 pacienți au prezentat afecțiuni hematologice:
  - 4 pacienți: sindrom anemic: 3 pacienți nu pot preciza etiologia; 1 pacient anemie secundară administrării de cloramfenicol;
  - 1 pacient limfom NonHodgkin T periferic std. IIB,
- 3 pacienți au prezentat antecedente neoplazice:
  - 1 pacient – tumoră gastrică,
  - 1 pacient- tumoră de prostată,
  - 1 pacient – tumoră de ovar,
- nici un pacient nu declară afecțiuni genetice și nici tumori benigne.

În ceea ce privește terapia administrată și durata de supraviețuire menționăm că:

- 5 pacienți au efectuat doar tratamentul suportiv, decesul survenind înaintea instituirii tratamentului de inducție, media duratei de supraviețuire fiind de 4,6 zile;
- 52 de pacienți au urmat unul din următoarele protocoale utilizate în tratamentul leucemiei acute limfoblastice și anume:
  - 30 pacienți-protocolul STUDY ALL 05/93;
  - 3 pacienți-protocolul STUDY ALL 05/93 fără L-asparaginază;
  - 4 pacienți-BFM – 81;
  - 2 pacienți-BFM – 02/84;
  - 2 pacienți-BFM-86;
  - 3 pacienți-HEAVD;
  - 1 pacient-protocolul STUDY ALL 95;
  - 7 pacienți-protocol terapeutic subdozat datorită vârstei și comorbidităților;

Deoarece data decesului la o parte din pacienții care au beneficiat de unul din protocoalele terapeutice enunțate nu se cunoaște, pentru analiza duratei de supraviețuire s-a utilizat curba Kaplan Meier, rezultatele obținute fiind prezentate în figura 4

Remisiunea bolii s-a obținut la 38 de pacienți, doi pacienți fiind în viață la terminarea studiului, neresponsivi la tratament au fost 14 pacienți cu durata medie de supraviețuire de 22,48 zile.



**Figura 4** Curba Kaplan Meier privind durata de supraviețuire (exprimată în zile) a pacienților chimiotratați

### Discuții:

Observațiile constatate prin analiza rezultatelor au fost verificate prin metode statistice, menționându-se metoda utilizată.

Incidența mai mare a bolii în anii 2002, 2005, 1997, 1999 a fost verificată comparând valorile obținute cu media calculată (5,7), rezultatul fiind identic.

Având în vedere faptul că intervalele de vârstă nu sunt egale, incidența crescută a bolii la grupele de vârstă sub 20 ani, 60-75 ani, 40-50 ani a fost verificată cu efectuarea poligonului frecvențelor, observându-se că incidența bolii este cea mai mare la grupa de vârstă sub 20 ani, un al doilea vârf al curbei de frecvență fiind observat la grupa de vârstă 40-50 ani.

Cu ajutorul analizei dispersionale ANOVA s-a confirmat predominanța sexului masculin și frecvența mai mare a bolii în rândul pacienților proveniți din mediul urban.

De asemenea, observația că frecvența bolii este mai mare în rândul pacienților născuți în una din lunile ianuarie, februarie, martie și iulie a fost verificată cu același test, variația fiind însă nesemnificativă din punct de vedere statistic.

Din punctul de vedere al obiceiurilor personale și al noxelor s-a constatat că o treime din pacienți sunt fumători și 19,29% din pacienți sunt expuși la noxe.

Un procent scăzut de pacienți (14,03%) prezintă antecedente patologice heredocolaterale respectiv antecedente patologice personale și nici un pacient nu declară afecțiuni genetice și nici tumori benigne.

În ceea ce privește terapia, unui procent de 91,92% pacienți i s-a administrat unul dintre protocoalele menționate anterior, obținându-se remisiunea bolii la 73,07% din pacienții tratați, 2 pacienți fiind în viață la terminarea studiului.

### Concluzii:

1. Incidența mai mare a bolii în anii: 2002, 2005, 1997, 1999;
2. Frecvența leucemiei este cea mai mare la grupa de vârstă sub 20 ani un al doilea vârf al curbei de frecvență fiind observat la grupa de vârstă 40-50 ani;
3. Predominanța sexului masculin și frecvența mai mare a bolii în rândul pacienților proveniți din mediul urban.
4. Variația incidenței leucemiilor în funcție de luna de naștere a pacienților este nesemnificativă din punct de vedere statistic.
5. O treime din pacienți sunt fumători; 19,29% din pacienți sunt expuși la noxe iar 14,03% prezintă antecedente patologice heredocolaterale respectiv antecedente patologice personale.
6. Remisiunea bolii s-a obținut la 73,07% din pacienții tratați, procentajul de supraviețuire la 850 de zile, conform metodei Kaplan Meier fiind de 31,73%

### Bibliografie

1. **Coliță D.**, Tratat de Medicină Internă Hematologie, Ed. Medicală București, 1999;
2. **Radiation Workers.** BMJ 1992;304:220-225.
3. **Schubauer-Berigan MK, Wenzl TB.** Leukemia mortality among radiation-exposed workers. Occup Med 2001;16:271-287.
4. **Sandler DP, Shore DL, Anderson JR, et al.** Cigarette smoking and risk of acute leukemia: associations with morphology and cytogenetic abnormalities in bone marrow. J Natl Cancer Inst 1993;85:1994-2003.
5. **Andersen MK, Christiansen DH, Jensen BA, et al.** Therapy-related acute lymphoblastic leukaemia with MLL rearrangements following DNA topo-isomerase II inhibitors, an increasing problem: report on two new cases and review of the literature since 1992. Br J Haematol 2001;114:539-543.
6. **Greer P. J., Foerster J., Lukens J.N.,** Wintrobe's Clinical Hematology, 11th Ed., Lippincot Williams&Wilkins Publishers, 11th edition, December 2003.
7. **DeVita Jr. V., Hellman S., Rosenberg S.,** Cancer Principles & Practice of Oncology, Lippincot Raven Publishers Philadelphia, 1997.