Ref: Ro J Pediatr. 2018;67(4)
DOI: 10.37897/RJP.2018.4.8

Studiu retrospectiv 2014-2017, privind analiza cauzelor de deces, altele decât progresia bolii, la copiii diagnosticați cu leucemie acută limfoblastică – experiența Clinicii de Pediatrie IC Fundeni

Andreea Şerbănică[1,2], Letiția Radu[1,2], Cristina Jercan[1,2], Andra Beldiman[2], Ana Bică[2], Petruța Vasilache[2], Minodora Asan[3], Oana Grigoraş[3], Anca Gheorghe[3], Codruța Popa[1,3], Cerasela Jardan[1,3], Constantin Arion[1,2], Anca Coliță[1,2]

[1]Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila", Bucureşti, România
[2]Clinica de Pediatrie, Institutul Clinic Fundeni, Bucureşti, România
[3]Laborator, Institutul Clinic Fundeni, Bucureşti, România

REZUMAT

Introducere. Leucemia acută limfoblastică (LAL) este cea mai frecventă formă de cancer în populaţia pediatrică (1). Datorită ajustării continue a protocoalelor terapeutice, rata de supravieţuire a crescut în ultimii ani (2). În ciuda tuturor eforturilor depuse, rata mortalităţii date de complicaţii (TRM = treatment related mortality) se situează în jur de 2-4% în ţările vest-europene (3,4).

Materiale şi metode. Studiul este unul analitic, observaţional, retrospectiv, de tip cohortă, primul de acest tip în Romania, efectuat într-un singur centru hematologic pediatric, Clinica IC Fundeni, în perioada 2014-2017. Acesta evaluează incidenţa mortalităţii globale, incidenţa mortalităţii date de orice cauză, alta decât progresia bolii (NRM = Non Relapse Mortality) şi principala cauză a decesului la copii diagnosticaţi cu LAL.

Rezultate. Am inclus 142 pacienţi diagnosticaţi în perioada ianuarie 2014-iunie 2017, cu monitorizare pe parcursul a 48 de luni post diagnostic. Mortalitatea globală a cohortei este 10,5% (15/142). Rata mortalităţii data de NRM este 7,04% (10/15). Aceşti 10 pacienţi aflaţi în remisiune moleculară au drept principală cauză a decesului infecţia precipitată de complicaţiile apărute pe parcursul tratamentului (TRM = treatment related mortality cu/fără IRM = infection related mortality). Studiul a evidenţiat procente crescute de IRM, 6,3%, peste valoarea decelată de alte studii, ceea ce explică şi creşterea valorii de NRM şi cea a mortalităţii globale, în contrast cu valorile TRM 2,1%, aceasta fiind în intervalul de referinţă (12,17,19,20). Cea mai frecventă cauză de NRM a fost infecţia cu *Clostridium difficile* (4/10).

Concluzie. Sunt importante de reţinut procentul mare de obţinere a remisiunii complete (98%) şi supravieţuirea globală impresionantă la 4 ani (89,4%).

Cuvinte cheie: leucemie acută limfoblastică, mortalitate, supravieţuire, complicaţii, copil

INTRODUCERE

Leucemia acută limfoblastică (LAL) este o afecțiune caracterizată prin proliferarea malignă a celulelor limfoide blocate în stadii primitive de diferențiere, fiind cea mai frecventă formă de cancer la copil (1,2). Incidența actuală a bolii este în creștere. În SUA, incidența raportată este de 41 la 1.000.000/an, adică 3.100 de cazuri noi la copii, anual, iar în Europa variază în funcție de zona geografică – aproximativ 30/1.000.000/an în estul Europei şi 40/1.000.000/an în vestul Europei (3,4).

În anul 2016, Societatea Americană de Cancer a estimat o incidență de 6.590 cazuri noi de LAL cu o mortalitate de 1.400 cazuri/an (5).

Unii dintre multiplii factorii etio-patogenici citați asociați cu risc crescut de dezvoltare a LAL sunt reprezentați de: predispoziția familială, pato-

Corresponding author:
Asist. Univ. Dr. Andreea Nicoleta Şerbănică
E-mail: munteanuandreeanicoleta@yahoo.co

Article History:
Received: 3 December 2018
Accepted: 10 December 2018

logia genetică asociată, rasa, sexul, dar şi de factori externi precum expunerea la substanţe chimice, radiaţii ionizante, poluare, infecţii etc., aceştia fiind în continuă cercetare (6,7).

Creşterea semnificativă a ratei de supravieţuire în LAL, de la 10% în anii '70 la peste 80% în prezent, fără utilizarea unor medicamente noi, a demonstrat importanţa includerii pacienţilor în studii clinice randomizate, ce au permis adaptarea permanentă a protocoalelor terapeutice la factorii individuali de risc (9,10).

În condiţiile creşterii semnificative a performanţelor tratamentului suportiv în paralel cu optimizarea protocoalelor de chimioterapie adaptată riscului individual, rata mortalităţii asociate terapiei (TRM = treatment related mortality) se situează în jur de 2-4% în ţările vest-europene (11,12).

Complicaţiile multiple ce pot surveni la debutul tratamentului sunt determinate atât de patologia în sine (proliferare blastică masivă cu leucostază), cât şi de tratamentul chimioterapic complex (imunodepresie secundară, infecţii, tulburări de coagulare, tulburări severe hidroelectrolitice şi acido-bazice, metabolice, neurologice etc.), ce influenţează supravieţuirea prin creşterea morbidităţii şi a mortalităţii (13).

Acest studiu, primul de acest tip în România, efectuat într-un singur centru hematologic pediatric, Clinica IC Fundeni, în perioada ianuarie 2014 – iunie 2017, evaluează incidenţa mortalităţii globale, incidenţa mortalităţii date de orice cauză, alta decât progresia bolii (NRM = Non Relapse Mortality), şi principala cauză a decesului la copii diagnosticaţi cu LAL.

MATERIALE ŞI METODE

Studiul este unul analitic, observaţional, retrospectiv, de tip cohortă, efectuat în cadrul Clinicii de Hematologie Pediatrică a Institutului Clinic Fundeni, pe o perioadă de 4 ani. Au fost incluşi pacienţi la care cauza decesului a fost alta decât progresia bolii (NRM = Non Relapse Mortality).

Pacienţii diagnosticaţi au fost încadraţi pe grupe de risc şi monitorizaţi conform Protocolului ALL-BFM 2009, cu menţiunea că s-a administrat L-asparaginază în locul PEG-L-asparaginază, indisponibilă în România.

Algoritmul de diagnostic presupune anamneza, examen clinic şi paraclinic, hemograma cu frotiu de sânge periferic, identificarea caracteristicilor morfologice, imunofenotipice, citogenetice şi moleculare ale limfoblaştilor de la debut; pe baza cărora se efectuează şi monitorizarea ulterioară – boala minimă reziduală (BMR). Se obţine un diagnostic complet şi complex al formei leucemice, o stratificare pe grupe de risc, ceea ce conduce la stabilirea unui tratament individualizat, trasând premisele prognosticului pe termen lung şi scurt.

Stratificarea pe grupe de risc conform protocolului ALL-BFM 2009 include următorii parametri: vârsta, numărul de leucocite la diagnostic, răspunsul la prednison, BMR în zilele 15, 33, 78 şi genetica celulei leucemice (anomalii structurale şi/sau numerice) (14,15).

Această încadrare pe grupe de risc (vezi Figura 1) presupune o terapie personalizată per grupă de pacient cu scăderea ratei de mortalitate şi morbiditate. Adaptarea gradului de intensitate a chimioterapiei

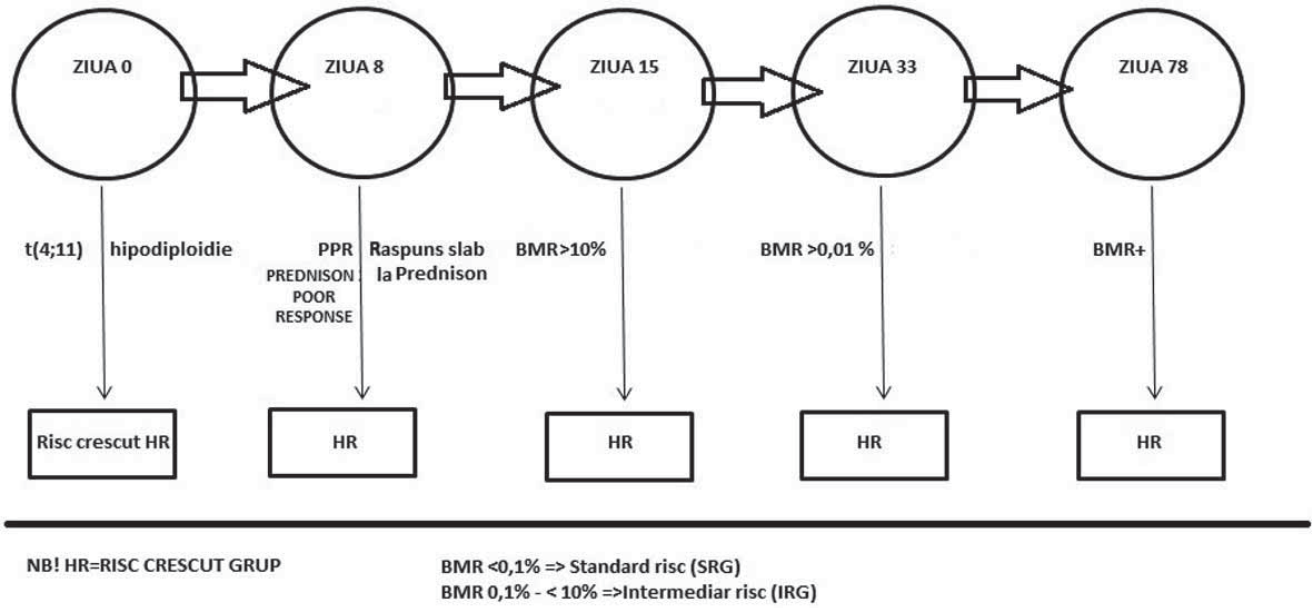

FIGURA 1. *Încadrarea schematică pe grupe de risc conform protocolului BFM 2009 (15)*

(doză, frecvență, durată) a redus nivelul de toxicitate fără a afecta obținerea remisiunii şi vindecarea leucemiei acute (13).

Tratamentul chimioterapic a urmărit cele 4 etape ale protocolului ALL-BFM 2009: inducție, consolidare, reinducție şi mentinere adaptat gradului de risc corespunzător.

Evaluarea răspunsului la tratament, efectuată în ziua 8, este un parametru important. Conform studiilor, nivelul blaştilor existent în sângele periferic în ziua 8 se corelează cu BMR pentru încadrarea precoce în grupa de risc (vezi figura 1). Nivelul BMR din ziua 15 este direct proporțional cu riscul de recădere la copiii cu LAL, rolul acestui parametru fiind unul major (vezi figura 2) (16).

Monitorizarea pe termen lung a pacienților incluşi în studiu a fost efectuată prin BMR, utilizând metoda flowcitometriei, FCM-BMR, şi a urmărit identificarea recăderilor.

Obiectivele măsurabile au fost:

NRM = totalitatea deceselor, de orice alta cauză, exceptând progresia bolii, decelată la pacienții cu LAL incluşi în studiu.

NRM= ∑ (TRM+IRM) – numărul pacienților cu LAL progresivă/LAL recădere.

TRM = mortalitatea dată de complicațiile generate de tratament;

IRM = mortalitatea dată de infecții – documentate paraclinic

S-a clasificat NRM în două categorii:

– prima, în funcție de momentul la care s-a produs decesul, astfel deducem o subclasificare a) NRM in inducție = decesele apărute în primele 33 de zile post diagnostic şi b) NRM după inducție, după ziua 33 post diagnostic
– a doua, în funcție de cauzele decesului A) decese produse de infecții = IRM şi B) TRM = decese produse de alte complicații, exceptând infecția şi progresia/recăderea bolii maligne.

Am analizat: NRM pentru fiecare grupă de risc (standard, intermediar şi risc crescut), dar şi pentru etapele terapeutice parcurse de pacienți (inducție şi post inducție).

Calculul ratei de supraviețuire a cohortei, a supraviețuirii fără evenimente calculate pe perioada studiului şi a supraviețuirii pe grupe de risc se impun într-un astfel de studiu, dat fiind faptul că diagnosticul de baza este o boală malignă.

Datele pacienților au fost extrase din fişele de observație şi cu ajutorul operatorului Hipocrate, acestea fiind ulterior incluse în programul Word-Excel 2007.

Calculul şi trasarea grafică a curbelor de supraviețuire au utilizat metoda Kaplan-Meier, iar compararea incidenței NRM pe grupe de risc s-a realizat cu testul Chi square.

REZULTATE

Studiul a fost efectuat într-un singur centru hematologic, Clinica de Pediatrie a I.C. Fundeni, a inclus un total de 142 de pacienți diagnosticați cu LAL în perioada ianuarie 2014 – iunie 2017, monitorizați până la data de 31.12.2017. Dintre aceştia, 10 (7,04%) pacienți au decedat de orice altă cauză decât progresia bolii (NRM = non relapse mortality), iar 5 pacienți au prezentat forme progresive de malignitate şi au fost excluşi din acest studiu.

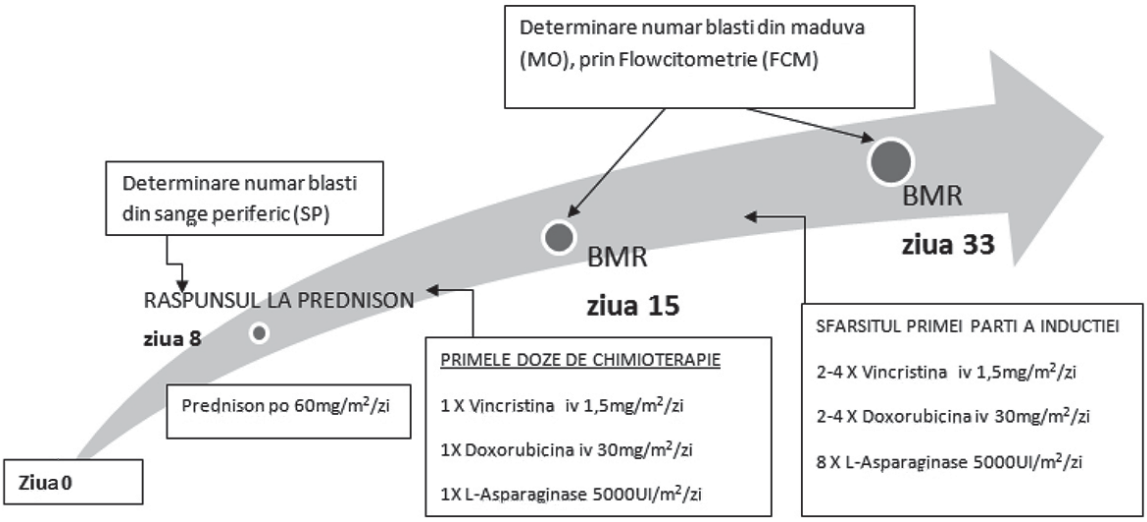

FIGURA 2. *Monitorizarea pacienților în prima parte a inducției – adaptare conform Protocolului ALL-BFM 2009*

Caracteristicile cohortei sunt reprezentate în tabelul 1.

TABELUL 1. *Date statistice privind numărul, caracterele epidemiologice, diagnosticul, răspunsul inițial la tratament şi încadrarea pe grupe de risc*

Caracteristicile generale ale cohortei	Valori	%
Total pacienţi diagnos caţi cu LAL ianuarie 2014 – iunie 2017	142	100%
Mediu de provenienţă Urban / Rural	86 / 56	60,5% / 39,5%
Sex masculin / feminin	80 / 62	56,3% / 43,6%
Media de vârstă (1-17 ani)	6,5	–
LAL cel B / cel T	119 / 23	83,8% / 16,2%
PGR / PPR (Prednison Good / Poor Responder)	110 / 32	77,5% / 22,5%
Grupe de risc SRG = standard risc group	57	40,14%
BFM 2009 IRG = intermediar risk group	43	30,28%
HRG = high risk group	42	29,57%

Repartiția pacienților incluşi susține incidența crescută a LAL în mediul urban, la sexul masculin şi frecvența crescută a proliferării celulei B în raport cu celula T şi este în concordanță cu rezultatele publicate în literatură (12,14).

Toți pacienții decedați au fost diagnosticați cu LAL cu celulă B (10/10), forma cu un prognostic mai favorabil şi cu o rată de mortalitate mai scăzută decat LAL cu celula T (vezi date tabelul 2).

TABELUL 2. *Rezultatele finale procentuale privind mortalitatea în cadrul cohortei*

REZULTATE FINALE	VALORI
% Incidenţa mortalităţii acestei cohorte	10,5%
% Altă cauză de mortalitate excluzând progresia bolii (NRM)	7,04%
% Mortalitatea pe grupe de risc SRG	3,5%
IRG	9,3%
HRG	9,5%
% Supravieţuirea globală la 4 ani	89,4%

Mortalitatea globală a cohortei cuprinde toate cauzele de mortalitate ce implică diagnosticul de leucemie acută limfoblastică. Valoarea obținută este de 10,5% (15/142), comparativ crescută cu datele evidențiate de BFM (vezi date tabelul 2) (15).

Rata mortalității dată de orice altă cauză exceptând progresia bolii (NRM) este de 7,04% (10/15). Aceşti pacienți au drept principală cauză a decesului complicațiile apărute pe parcursul tratamentului (TRM = treatment related mortality cu/fără IRM = infection related mortality) (vezi date tabelul 3).

Determinarea mortalității pe grupe de risc şi a etapei de tratament în care a decedat majoritatea pacienților a evidențiat un procent al mortalității pe parcursul inducției de 4,2% (6/142), perioada cunoscută cu cel mai crescut risc de mortalitate dintre toate etapele de tratament (vezi date tabelul 3) (17). Mortalitatea pacientilor în inducție a avut o valoare peste cea decelată de studiile recente (17).

Mortalitatea celor aflați în remisiune completă, NRM post-inducție (> ziua 33) a fost de 2,8% (4/142), valoare aflată în intervalul citat de alte studii (16).

Studiul demonstrează o rată de mortalitate crescută, de 9,5% (4/42), şi în grupul celor cu LAL cu risc crescut. Calculul NRM efectuat pe grupe de risc a demonstrat valori fără semnificație statistică ($p > 0,05$).

Rezultatele finale pe tipuri de mortalitate sunt prezentate în Figura 3.

Supraviețuirea fără evenimente (EFS = event free survival) este reprezentată în figura 4. EFS la grupul standard se situează la 93,8%, iar la HRG în jur de 83%, ceea ce reprezintă o valoare comparabilă cu cea raportată în protocolul BFM.

Rata supraviețuirii globale a cohortei la 4 ani este o valoare şi mai crescută comparativ cu EFS-ul (vezi figura 5).

DISCUŢII

Stabilirea exactă a cauzei de deces pentru fiecare pacient este dificilă, din cauza multitudinii complicațiilor simultane postchimioterapie per pacient, care precipită infecția, demonstrând astfel relația strânsă de tip cauză-efect între TRM şi IRM.

Acest aspect a fost relevat şi de studiul Hadel Hassan & colaboratorii (19), care prezintă un nou sistem de clasificare a mortalității tocmai pentru a

TABELUL 3. *Mortalitatea pe grupe de risc/etape de tratament*

Grupe de risc	Nr. pacienți / grupe de risc	Decese în inducție	Decese în consolidare / reinducție	Mortalitate prin infecții (IRM)	Mortalitate NRM / grupe de risc	Mortalitatea pe grupe de risc
SRG	57	1	1	2	2	**3,5%**
IRG	43	3	1	2	4	**9,3%**
HRG	42	2	2	4	4	**9,5%**
-	**142**	**6**	**4**	**8**	**10**	**7,04%**

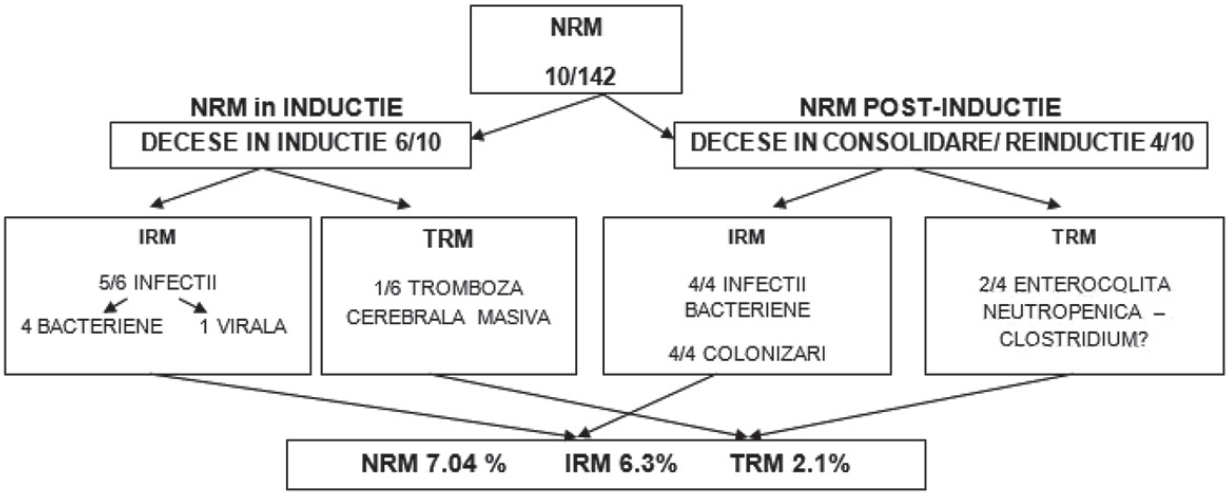

FIGURA 3. *Rezultatele finale pe tipuri de mortalitate*

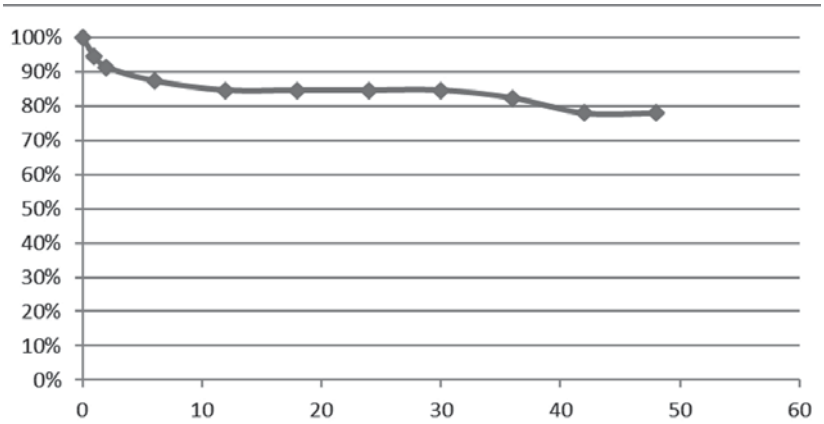

FIGURA 4. *Supraviețuirea fără evenimente a cohortei, la 4 ani*

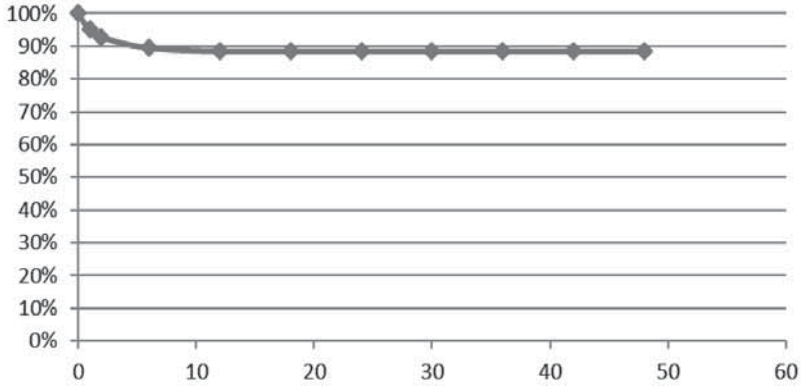

FIGURA 5. *Supraviețuirea globală a cohortei, la 48 luni (4 ani) de la diagnostic*

demonstra numitorul comun între aceste noțiuni: NRM, IRM, TRM; Deoarece toxicitatea chimioterapiei produce imunodepresia ce precipită infecția, deci IRM este secundar TRM şi împreună produc NRM, noțiunea de TRM devine un termen general valabil pentru orice cauză de deces ce nu are legătură directă cu cancerul, excluzând progresia sau recăderea bolii (19). În cadrul acestui studiu, am folosit noțiunile în sensul definit anterior, la secțiunea Materiale şi metode, tocmai pentru a stabili cauza cea mai frecventă de mortalitate, alta decât progresia bolii / recăderea.

NRM = totalitatea deceselor, de orice alta cauză, exceptând progresia bolii, decelată la pacienții cu LAL incluşi în studiu, deci NRM include TRM + IRM.

TRM = mortalitatea dată de complicațiile generate de tratament; excluzând infecția, progresia/recăderea bolii maligne

IRM = mortalitatea dată de infecții – atestată paraclinic

Cele mai frecvente complicații acute, cu impact direct asupra mortalității întâlnite la aceşti pacienți (TRM), au fost: aplazia postchimioterapie (10/10), enterocolita neutropenică (4/10), cu/fără megacolon toxic şi/sau perforație intestinală, tulburări de coagulare (3/10), afecțiuni neurologice (tromboză/ischemie/hemoragie cerebrală 3/10, PRESS, SIADH 4/10), tulburări metabolice (hiperglicemie +/-diabet insipid 1/10) şi tulburări severe hidroelectrolitice (hiponatremie, hipopotasemie 10/10). Toți cei zece pacienți au prezentat multiple complicații postchimioterapie.

Chimioterapia – atât prin reacțiile adverse, cât şi prin cumularea toxicității – precipită apariția infecției, care, în ciuda tratamentului antibiotic, profilactic şi curativ, conduce la sepsis (IRM). Punctul de plecare al infecțiilor, la un copil neutropenic, cu un organism sever imunodeprimat în contextul chimioterapiei, este greu identificabil. Din acest motiv, profilaxia antibiotică, antimicotică şi antiparazitară şi screening-ul portajului bacterian (efectuat periodic) fac parte din protocolul terapeutic al unui astfel de pacient. În cadrul cohortei, cele mai frecvente puncte de plecare ale infecțiilor au fost depistate la nivel digestiv (5/10), urmate de cele din sfera ORL (portaje în exsudatele nazale şi/sau faringiene 3/10). Dismicrobismele apărute în contextul coroborării regimului strict igieno-dietetic oncologic, tratamentului intensiv chimioterapic asociat tratamentului antibiotic, spitalizării de lungă durată şi nivelului înalt al imunodepresiei a determinat colonizări digestive cu următoarele bacterii: *Enterococcus sp.* +/VRE+, *E. coli* ESBL+, Clostridium şi portaje nazale sau faringiene cu *Staphylococcus* MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophila* (vezi date Figura 6). Acestea reprezintă posibile puncte de plecare ale sepsisului şi influențeaza rata de mortalitate prin infecții. Totodată, s-a observat că portajul cu *Enterococcus sp.* +/VRE+ precipită infecția cu *Clostridium difficile*.

Cea mai frecventă cauză de deces a fost infecția cu *Clostridium difficile* (4/10) în pofida administrării continue, profilactice, a terapiei cu metronidazol şi la nevoie cu vancomicină per os/intravenos (vezi date figura 6).

În ciuda eforturilor depuse în ceea ce priveşte igiena, izolarea pacienților, tratamentul profilactic şi curativ, majoritatea deceselor a fost dată de infecții. 8/10 infecții bacteriene, 1/10 gripă şi 1/10 pacienți au decedat de tromboză cerebrală masivă neresponsivă la terapia farmacologică şi chirurgicală, asociind în evoluție sepsis cu *Acinetobacter*. În concluzie, putem spune că toți cei zece pacienți au prezentat infecții concomitente, confirmând astfel dificultatea stabilirii cauzei exacte a mortalității şi relația strânsă de tip cauză-efect a celor două mari categorii TRM, respectiv IRM (vezi date figura 7).

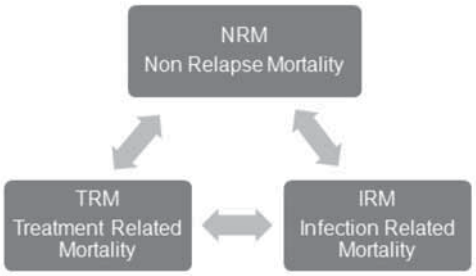

FIGURA 7. *Relația strânsă de tip cauză-efect a celor două mari categorii TRM, respectiv IRM*

Cea mai frecventă cauză de NRM a fost infecția nosocomială.

Procentul crescut de IRM, de 6,3%, comparativ cu rezultatele studiului efectuat de David O'Connor

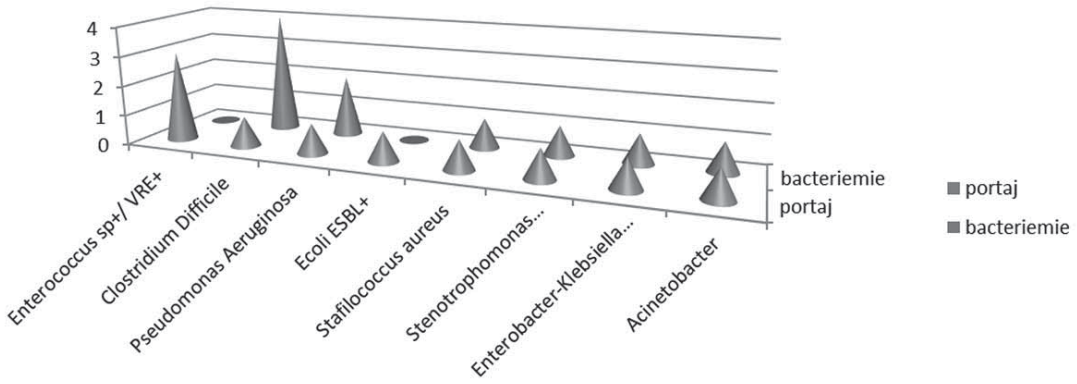

FIGURA 6. *Reprezentarea grafică a portajelor/bacteriemiilor la pacienții decedați*

& colaboratorii, atrage atenția, deşi valoarea TRM 2,1% este una în intervalul de raportare (20,21).

Valorile crescute ale IRM decelate de studiu, atât în inducție (5/10/142), cât şi după această perioadă terapeutică (4/10/142), au condus la concluzia că infecțiile (IRM-ul) reprezintă sursa principală de creştere a procentului de mortalitate, de orice altă cauza exceptând progresia bolii (NRM-ul).

Valoarea reprezentată pe lotul nostru de NRM este de 7,04%, crescută comparativ cu datele prezentate de studiul efectuat de Blanco E. & colaboratorii (17), ce raportează o incidență de 3,6%. Sursa diferenței este procentul crescut (de aproximativ 2-3 ori) al mortalității date de infecții (IRM), decelat de studiul nostru comparativ cu altele.

Pe lotul ales nu s-au înregistrat diferențe între NRM pe grupe de risc în perioada de inducție sau în cea de remisiune, spre deosebire de datele prezentate în meta-analiza efectuată de Blanco E. & colaboratorii (17), care arată un NRM mai redus în perioadă de remisiune pentru pacienții cu risc standard.

CONCLUZII

În prezent, infecțiile sunt principala cauză de deces la copiii cu leucemie acută limfoblastică aflați în remisiune, în ciuda tuturor măsurilor stricte profilactice. Cea mai frecventă cauză de deces a fost infecția nosocomială cu *Clostridium difficile* (4/10).

Rata mortalității dată de infecții fiind crescută (IRM 6,3%), implicit a crescut atât rata mortalității dată de orice altă cauză exceptând progresia bolii (NRM 7,04%), cât şi mortalitatea globală a cohortei (10,5%).

Cu toate acestea, este important de reținut procentul mare de obținere a remisiunii complete (98%) şi supraviețuirea la 4 ani de 89,4%. Supraviețuirea este ridicată, fiind comparabilă cu datele raportate inclusiv de consorțiul BFM, cu o diferență relativă în grupul celor cu LAL forma cu risc crescut, LAL-HRG.

Conflict of interest: none declared
Financial support: none declared