

Le Sulphate de Vincristine dans le Traitement de la Leucose Aiguë de l'Enfance

A. Colarizi, G. Stegagno, G. Digilio, G. Multari

Parmi les médicaments, dont l'emploi pour le traitement des maladies à prolifération maligne est plus récent, le sulphate de Vincristine (VCR) s'est révélé particulièrement intéressant dans le domaine de la pédiatrie pour le traitement thérapeutique de la leucose aiguë.

Les modes d'emploi de la VCR par rapport à son dosage et à son insertion dans la succession et l'association des différents médicaments antileucémiques forment l'objet d'une discussion encore inachevée.

Les différentes opinions à ce sujet sont comprises entre le scepticisme déclaré de quelques-uns (surtout par rapport à la leucose aiguë des adultes) et l'optimisme discret d'autres, ce qu'on peut rattacher vraisemblablement à la variabilité des résultats qui peuvent dériver de la VCR — soit au point de vue de l'action thérapeutique, que de l'action toxique — par rapport à l'âge, aux conditions individuelles, au dosage et à d'autres médicaments associés.

Notre actuelle communication a comme but de renseigner à l'égard des épreuves que nous avons effectuées pendant environ trois ans à l'aide de la VCR sur des enfants atteints de leucose aiguë.

Une partie de notre matériel a déjà formé l'objet de deux communications préliminaires faites à l'occasion de la 9ème Semaine Médicale des Hôpitaux de Rome (Stegagno *et al.*, 1964a) et du 30ème Congrès de Pédiatrie de Catania dans la même année (Stegagno *et al.*, 1964b).

Notre matériel actuel comprend 41 sujets dont l'âge est compris entre les 18 mois et les 12 ans. Les patients les plus nombreux, comme il paraît du Tab. 1, étaient atteints de leucose aiguë à « leucoblastes » (stem-cells); 5 des cas étaient atteints de leucose aiguë granuloblastique, 1 de leucose hémohistioblastique, tandis qu'un de leucosarcomatose.

Dans le 1er groupe, qui rassemblait 22 sujets, on a expérimenté l'aptitude de la VCR à déterminer la première rémission.

Il s'agit de patients qui ont formé l'objet d'une épreuve contrôlée en collaboration avec l'équipe d'étude pour la thérapie de la hémoblastose dans la sphère d'activité de la Société Italienne de Cancérologie.

Tous les enfants ayant part à cette première épreuve n'avaient pas été soumis préalablement à un traitement antileucémique et ils présentaient dans leur moelle au moins 50% de cellules pathologiques. Les modes du traitement ont été ici les suivants: de 6 jusqu'à 10 doses intraveineuses — une par semaine — variables entre

Tab. 1

| Formes de leucose | Cas. |
|------------------------------------|------|
| Leucose aiguë à leucoblastes | 34 |
| Leucoses aiguë à granuloblastes | 5 |
| Leucoses aiguë à hémohistioblastes | 1 |
| Leucosarcomatose | 1 |
| Total | 41 |

mg 0.05/Kg et mg 0.10/Kg de VCR. Durant tout le temps du traitement on a donné du prednisone au dosage de mg 0.5/Kg par jour. Dans les cas ayant de taux de Hb au-dessous de 7 g% on a effectué des transfusions de sang et, pour les sujets fiévreux, on a appliqué un traitement antibiotique.

On a considéré en état de rémission complète les malades qui, à l'achèvement du traitement, avaient atteint la normalité du cadre clinique et hématologique et dans lesquels le taux de cellules blastiques et lymphomimétisées de la moelle était au dessous du 10%. Les sujets qui, au bout du traitement, ne présentaient qu'une amélioration du cadre clinique et hématologique sans avoir atteint la normalisation complète, ont été considérés en état de rémission partielle.

Ainsi qu'il paraît du Tab. 2, 17 des cas sur 22 ont atteint une rémission totale entre la 6ème et la 10ème introduction de VCR (dose totale mg 0.52/Kg) et la 4ème

Tab. 2. Premier groupe

| | |
|-----------------------|----|
| Cas traités | 22 |
| Rémissions complètes | 17 |
| Rémissions partielles | 1 |
| Aucune rémission | 4 |

à la 10ème (dose totale mg 0.92/Kg). Une rémission partielle s'est vérifiée chez un seul sujet atteint de leucose à granuloblastes. La rémission ne s'est pas vérifiée dans 4 cas, dont seulement un était atteint de leucose à leucoblastes (stem-cells), tandis que les autres présentaient respectivement une forme à granuloblastes, une forme à hémohistioblastes et une forme leucosarcomatose.

Comme on peut voir dans la Fig. 1, la durée de la rémission pour trois sujets qui, exprès, n'ont pas été soumis à la thérapie d'entretien à l'aide d'autres antileucémiques, a été respectivement de 105, 135, et 46 jours.

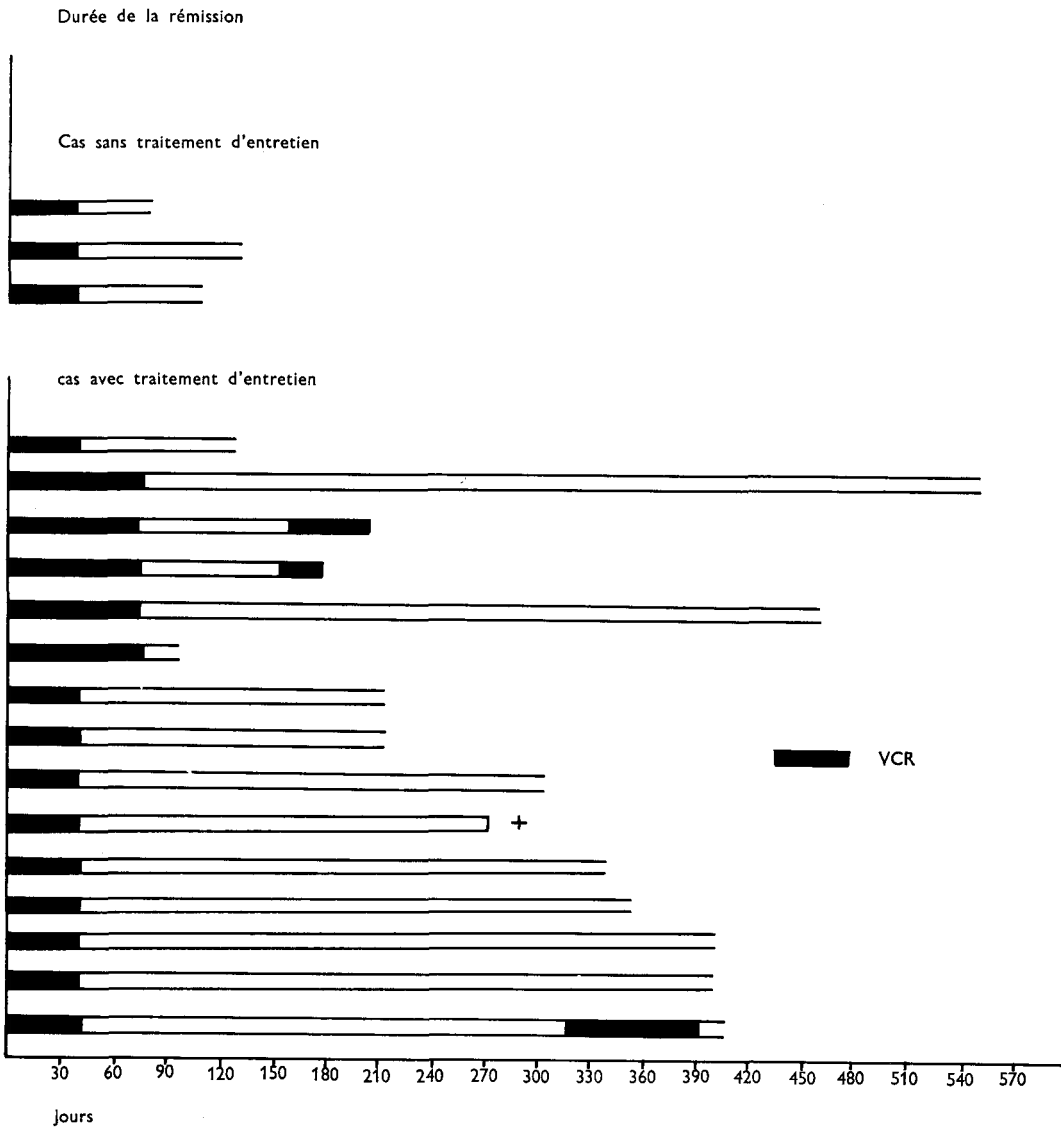


Fig. 1

Par rapport à la durée de la rémission dans les autres 15 sujets soumis, après la VCR, à la thérapie d'entretien à l'aide de la 6-mercaptopurine (6MCP) nous ne sommes pas à même de rapporter des données partielles, parce que 10 de ces malades se trouvent encore au stade de rémission depuis un temps qui varie entre le 15 et les 420 jours; 5 de ces cas ont déjà dépassé les 300 jours.

Les autres 3 patients qui ont eu des rechûtes respectivement après 160, 235 et 315 jours ont été soumis derechef au traitement à la VCR, à des doses plus fortes que le précédentes (de 0.06 à 0.12 mg/Kg). Pour 2 patients le traitement est encore en cours, et ils se trouvent à présent en état de rémission partielle; chez l'autre, qui a achevé le cycle, on a eu une deuxième rémission complète, comme on le voit dans la Fig. 2.

A. Maria Grazia 5 ans

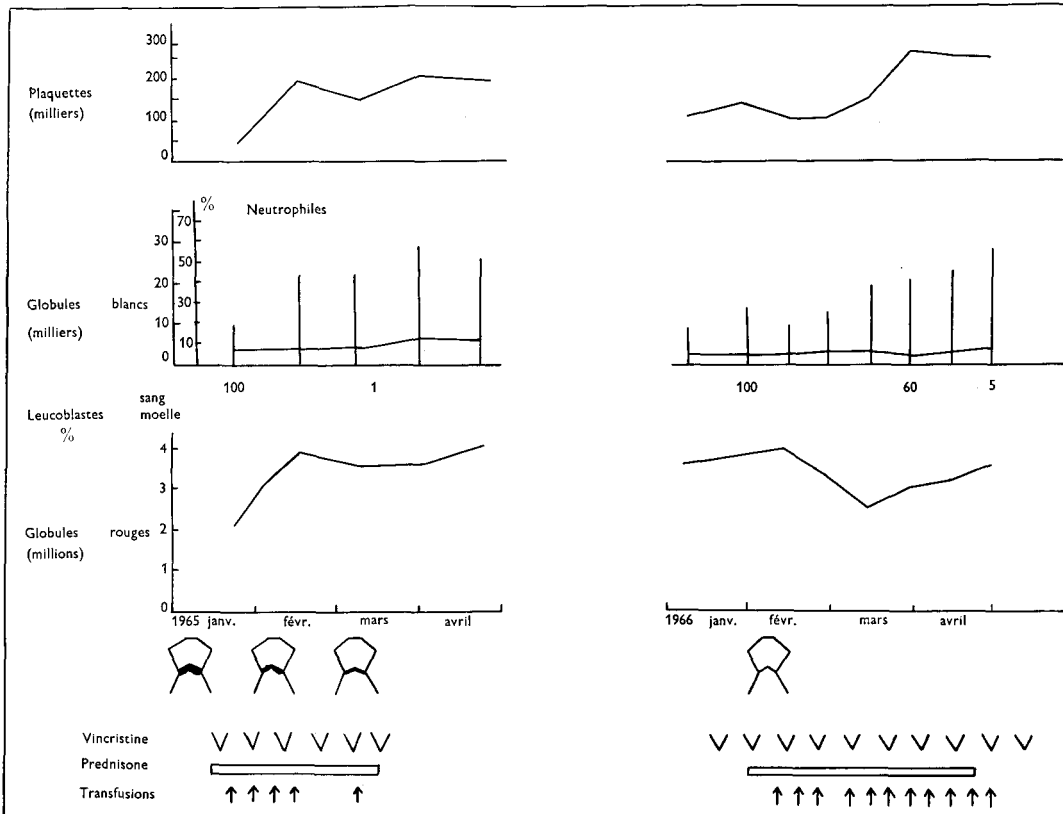


Fig. 2

Des *signes toxiques*, que l'on a attribués à la VCR, ont été constatés chez 8 sur 22 patients, ainsi qu'on le voit dans le Tab. 3.

Les premiers signes et les plus fréquents (environ 60%) ont été des douleurs abdominales (le plus souvent après la 2^{ème} et la 3^{ème} introduction), tandis que la perte des cheveux (bornée à quelques mèches), l'hypotonie, la ptose palpébrale, se sont manifestés presque toujours après la 6^{ème} dose. Les signes toxiques ont disparus quelques semaines après la suspension du traitement.

Le 2ème groupe de malades étudiés comprend 19 enfants qui ont été soumis auparavant au traitement avec plusieurs antimitotiques, corticostéroïdes et hémotransfusions. Tous ces patients se trouvaient en pleine rechute clinique et hématologique (avec thrombopénie grave et syndrome hémorragique) et ils étaient devenus résistants aux médicaments précédemment employés. Au début du traitement à la

Tab. 3. Toxicité de la VCR dans les 22 cas du premier groupe

| Signes toxiques | Cas |
|------------------------------|-----|
| Aucun | 14 |
| Douleurs abdominales | 6 |
| Perte de cheveux | 6 |
| Hypotonie musculaire | 2 |
| Ptose palpébrale (partielle) | 1 |
| Vomissements | 1 |

VCR la maladie durait déjà (en la calculant dès l'apparition des premiers symptômes) depuis un temps compris entre un minimum de 80 et un maximum de 825 jours (moyenne: 416 jours).

Ainsi qu'il paraît du Tab. 4, la rémission complète a été atteinte dans 7 cas, en un temps variable entre 4 et 10 semaines. La rémission a été partielle dans 3 cas. Dans les autres 9 cas la rémission n'a pas été obtenue, et tous les patients sont morts. Seulement 3 d'eux avaient reçu 4 et plus que 4 doses de VCR, tandis que 6 n'avaient eu que 1 et 2 doses.

La durée de la survivance prolongée après la VCR a varié entre un minimum de 30 et un maximum de 240 jours, si l'on ne considère pas un cas exceptionnel (le n. 6) qui, sans avoir été soumis à aucun traitement successif, se trouve toujours en vie après 1320 jours depuis le début de la maladie et après 910 jours depuis la rémission obtenue avec la VCR.

La fréquence et la mesure des signes toxiques chez ces 19 cas ont été plus élevées par rapport au groupe précédent qui avait pris la VCR comme premier antimitotique. Nous devons néanmoins remarquer que la dose totale de VCR a été ici subdivisée en un nombre plus réduit de portions. Tous les 13 cas auxquels on avait déjà donné plus que 3 doses de VCR ont présenté des signes toxiques, ainsi qu'on peut le voir dans le Tab. 5.

Si nous examinons maintenant chez les deux groupes les caractères de la rémission hématologique, nous constatons: chez les sujets atteints de leucocytose élevée une prompte chute de leucocytes après la 1ère ou, tout au plus, la 2ème semaine de traitement, suivie par la disparition des cellules pathologiques du sang et augmentation des granulocytes, comme on peut le voir dans un cas que nous présentons à cet égard (Fig. 3).

Dans les cas aleucémiques, avec granulocytopenie, on a eu une remonte progres-

Tab. 4. 2ème groupe

| Cas | Age | Forme | N. de rechûtes | Jours de maladie | VCR N. des doses | Dose totale mg/Kg | Rémissions | | Survivance après VCR (jours) | Survivance totale (jours) |
|------------|-----|------------|----------------|------------------|------------------|-------------------|------------|-------|------------------------------|---------------------------|
| | | | | | | | Tot. | Part. | | |
| 1. Co. A. | 4 | Leucobl. | 3 | 810 | VII | 0.75 | + | | 127 | + 937 |
| 2. Co. F. | 5 | Leucobl. | 2 | 610 | V | 0.52 | | + | 37 | + 647 |
| 3. Ma. M. | 10½ | Leucobl. | 2 | 540 | VI | 0.29 | | | 143 | + 683 |
| 4. Fo. D. | 4 | Leucobl. | 2 | 560 | VI | 0.50 | | | 100 | + 660 |
| 5. Ma. L. | 6 | Leucobl. | 2 | 315 | IV | 0.32 | | | 66 | + 381 |
| 6. Sc. F. | 5 | Leucobl. | 2 | 435 | VI | 0.97 | | | 910 | + 1320 |
| 7. G. C. | 8 | Leucobl. | 2 | 345 | VII | 0.88 | | + | 110 | + 455 |
| 8. Sp. R. | 3 | Leucobl. | 2 | 560 | VI | 0.46 | | | 240 | + 900 |
| 9. Ma. R. | 10 | Leucobl. | 2 | 360 | X | 0.55 | | | 150 | 510 |
| 10. M. L. | 4 | Leucobl. | 2 | 300 | IV | 0.28 | | | 30 | + 330 |
| 11. Fr. F. | 6 | Leucobl. | 2 | 320 | IV | 0.32 | | | 30 | + 350 |
| 12. Na G. | 5 | Granulobl. | 1 | 625 | VII | 0.74 | | | 50 | + 675 |
| 13. Ot. P. | 7 | Granulobl. | 1 | 80 | VI | 0.48 | | + | 160 | + 240 |
| 14. Z. P. | 2 | Granulobl. | 1 | 315 | II | 0.065 | | | 7 | + 322 |
| 15. Ce. G. | 11 | Leucobl. | 2 | 520 | II | 0.065 | | | 20 | + 540 |
| 16. To. E. | 3 | Leucobl. | 2 | 825 | II | 0.065 | | | 21 | + 846 |
| 17. Co. S. | 8 | Leucobl. | 1 | 300 | I | 0.050 | | | 2 | + 302 |
| 18. Ca. A. | 7 | Leucobl. | 2 | 345 | I | 0.050 | | | 1 | + 346 |
| 19. Dy. F. | 3 | Leucobl. | 2 | 285 | I | 0.050 | | | | + 290 |
| | | | | | | | 7 | 3 | | |
| | | | | | | | | | | 9 |

Tab. 5. Toxicité de la VCR chez les 13 cas du 2ème groupe ayant reçu au moins 3 doses

| Signes toxiques | Cas |
|---------------------------|-----|
| Douleurs abdominales | 12 |
| Perte complète de cheveux | 9 |
| Ptose palpébrale | 4 |
| Asthénie | 4 |
| Constipation | 3 |
| Vomissements | 2 |
| Hypotonie musculaire | 2 |
| Altérations psychiques | 2 |

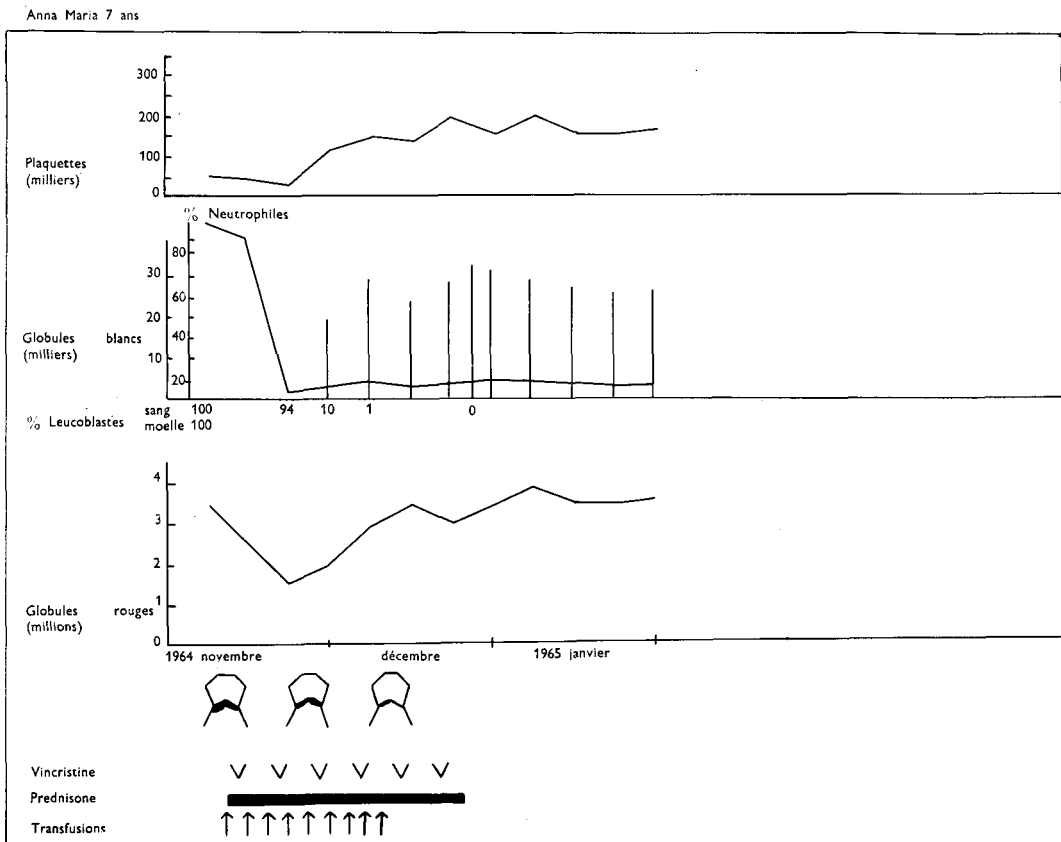


Fig. 3

sive des leucocytes et des neutrophyles, et l'on n'a pas constaté une accentuation initiale de la leucopénie et de la granulocytopénie (Fig. 4).

Chez tous les patients, mais d'une façon bien plus évidente chez les malades les plus sérieusement atteints de thrombopénie une brusque augmentation du nombre des plaquettes s'est vérifiée après la 3ème ou la 4ème semaine du traitement. L'exa-

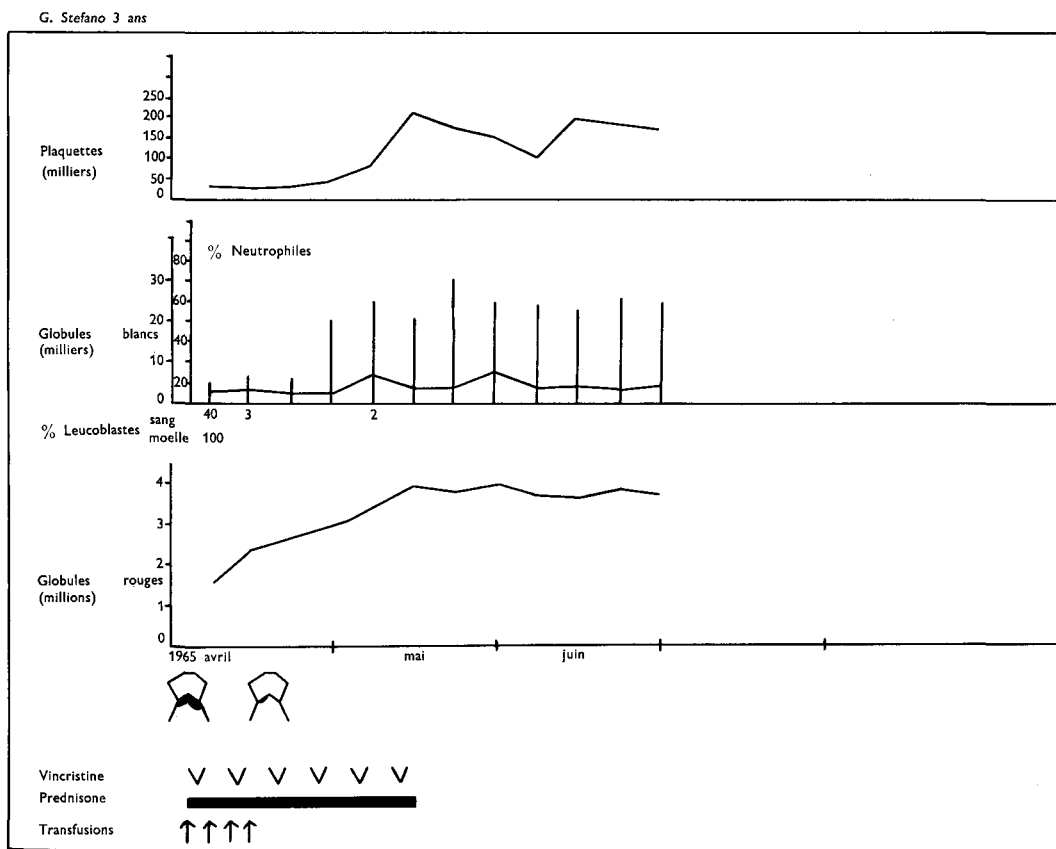


Fig. 4

mination de la moelle (effectuée systématiquement pour les sujets du 1er groupe après le 6ème et la 10ème dose de VCR, pour ceux du 2ème à la normalisation clinique et du sang) a mis en évidence la reconstitution d'un riche parenchyme leuco-érythroblastique et la disparition, dans quelques cas totale, des cellules pathologiques.

Les tuméfactions des ganglions se sont réduites après la 1ère et la 2ème dose de VCR, tandis que l'hépatosplénomégalie a disparu un peu plus tard, entre la 4ème et la 5ème semaine du traitement.

Des complications neurologiques, qui peuvent être attribuées à des localisations leucémiques des méninges et des nerfs crâniens (6ème et 7ème couple) avec altérations caractéristiques du liquor et la présence de « stem-cells », se sont vérifiées au cours du traitement à la VCR 5 fois: les signes neurologiques ont disparu par suite de l'introduction endorachidienne d'a-metoptérine. Ces constatations nous disent que la VCR, ainsi que d'autres antiblastiques, n'empêche point les localisations leucémiques neurologiques.

S'il nous est maintenant permis de tirer de nos observations quelques conséquences, même si elles ne pourront pas avoir un caractère définitif, nous estimons de pouvoir confirmer, d'accord avec d'autres Auteurs qui nous ont précédés (Karon *et al.* 1962, Freireich *et al.*, 1964) que la VCR est un antiblastique qui a une très grande importance pour le traitement des leucoses aiguës de l'enfance du type leucoblastique.

Même si on laisse de côté notre cas exceptionnel qui survit depuis environ 4 ans — dont plus que 2 après l'emploi de la VCR qui a été l'antiblastique dont on s'est servi à la 3ème rechûte — nous avons remarqué des effets positifs de différent degré dans presque la totalité des cas soumis, dès leur commencement, au traitement à la VCR, et en grande partie (presque la moitié) des cas soumis à ce traitement après une suite de récidives et devenus résistants aux autres antiblastiques.

Le problème de l'action toxique de la VCR, dont nous reconnaissons néanmoins toute l'importance, est aujourd'hui, à notre avis, moins grave de ce que nous crûmes au début de nos expériences, comme nous n'avons pas observé des conséquences toxiques fatales, tandis que les cas qui suivirent à des rémissions d'une durée suffisante, même les symptômes toxiques les plus fâcheux, ont disparus plus ou moins promptement, après la suspension du traitement.

Nous ne sommes pas encore à même de nous prononcer au sujet de résultats à longueur de temps dans les cas où la VCR a été employée comme premier médicament et qui sont maintenant en rémission à l'aide d'un autre antiblastique et pour lesquels aussi d'autres cycles de VCR peuvent être envisagés.

Le problème concernant l'optimum du dosage, et la meilleure association de la VCR avec les autres médicaments qui ont été déjà éprouvés depuis longtemps, doit être considéré comme encore ouvert.

Il paraît que l'association contemporaine de la VCR avec d'autres antiblastiques, ou bien avec ceux qui se trouvent en train d'expérimentation (ainsi que la VAMP, la BIKE, la POMP, etc.) ait donné des résultats qui encouragent, surtout chez les enfants et particulièrement par rapport à la VAMP (Freireich *et al.*, 1960, 1965).

Nous croyons qu'il serait très intéressant d'étudier l'insertion de la VCR aussi dans le traitement thérapeutique « cyclique » que Zuelzer (1964) a adopté avec succès pour d'autres antiblastiques.

Résumé

41 enfants atteints de leucose aiguë ont été traités avec Vincristine (VCR). On a eu rémission complète en 17 cas sur 22 (77%) pour lesquels la VCR a été employée comme premier médicament. En 19 cas, qui avaient été traités auparavant avec des autres antimitotiques et étaient devenus résistants à ces-ci, la VCR a donné pendant 4-10 semaines, une ultérieure rémission, complète en 7 cas, partielle en 3.

On signale dans ce groupe un cas exceptionnel qui survit encore depuis 3 ans et 7 mois après le commencement de la maladie et après 2 ans et 4 mois après la fin du traitement avec VCR.

Bibliographie

- FREIREICH E. J., FREI E. (1964). Recent advances in acute leukemia. II. In: Progress in Hematology, IV. Grune & Stratton Eds., New York.
- *et al.* (1964). Quadruple combination therapy (VAMP) for acute lymphocytic leukemia of childhood. *Proc. Amer. Ass. Cancer. Res.*, 5: 20.
- *et al.*, (1965). Combination chemotherapy of acute leukemia. *Proc. XI Internat. Congr. Pediat.*, Tokyo.
- KARON M. R. *et al.* (1962). A preliminary report on vincristine-sulfate. A new active agent for the treatment of acute leukemia. *Pediatrics*, 30: 791.
- STEGAGNO G. *et al.* (1964a). Trattamento della leucemia acuta del bambino. (Primi risultati con il Vincristin). *La Settimana degli Ospedali*, 6: 435.
- *et al.* (1964). Primi risultati del trattamento della leucemia acuta del bambino con la Vincristina. *Atti XXX Congr. Ital. Pediat.*, Catania.
- ZUELZER W. W. (1964). Implications of longterm survival in acute "stemcells" leukemia of childhood treated with composite cyclic therapy. *Blood*, 24: 477.

SUMMARY

41 children with acute leukemia were treated with Vincristine Sulphate. Total remission was obtained in 17 out of 22 patients (77%) in whom Vincristine was used as the first drug.

19 patients who had been treated previously with other antimitotic drugs and have become resistant to them, received Vincristine: total remission occurred in 7 cases and partial remission in 3 cases within 4-10 weeks of therapy.

A case is reported of a child still surviving three years and seven months from the beginning of the disease and two years and 4 months from completion of therapy with Vincristine.

RIASSUNTO

41 bambini affetti da leucemia acuta sono stati sottoposti a trattamento con solfato di vincristina. La remissione totale si è ottenuta in 17 su 22 pazienti (77%), nei quali la vincristina è stata impiegata come primo farmaco.

In 19 pazienti, che erano stati trattati in precedenza con altri antimitotici ed erano divenuti a questi resistenti, la vincristina ha indotto nel corso di 4-10 settimane una ulteriore remissione, totale in 7 casi e parziale in 3. Viene segnalato in questo gruppo un caso eccezionale ancora vivente dopo 3 anni e 7 mesi dall'inizio della malattia e dopo 2 anni e 4 mesi dalla fine del trattamento con vincristina.

ZUSAMMENFASSUNG

41 Kinder mit akuter Leukose wurden mit Vincristine-Sulfat behandelt. Eine totale Remission wurde bei 17 von 22 (77%) Fällen erzielt, bei denen Vincristine als erstes Medikament benutzt wurde. Bei 19 Patienten, die einer Behandlung mit anderen antineoplastischen Medikamenten unterzogen waren, wurde eine totale Remission nach 4 - 10 Wochen in 7 Fällen erreicht, während in 3 Fällen nur eine partielle Remission erzielt wurde.

Es wird ein Ausnahmefall mitgeteilt, bei dem der Patient nach 3 Jahren und 7 Monaten seit Ausbruch der Krankheit und nach 2 Jahren und 4 Monaten seit Ende der Behandlung mit Vincristine noch lebt.